FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N* 65

POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES AUTO-IMMUNES ET AFFECTIONS ASSOCIEES

(Etude clinique et pathogénique, à propos d'un cas associant une insuffisance parathyroïdienne, surrénalienne et gonadique à une candidose, une maladie de Biermer et une insuffisance hépatique)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 6 octobre 1975

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

BRUN Jean-Marcel

né le 30 mai 1946

à ST JULIEN-en-GENEVOIS (Haute-Savoie)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N*

POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES AUTO-IMMUNES ET AFFECTIONS ASSOCIEES

(Etude clinique et pathogénique, à propos d'un cas associant une insuffisance parathyroïdienne, surrénalienne et gonadique à une candidose, une maladie de Biermer et une insuffisance hépatique)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 6 octobre 1975

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

BRUN Jean-Marcel

né le 30 mai 1946

à ST JULIEN-en-GENEVOIS (Haute-Savoie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen

M. A. MARIN : Assesseur

M. R. PUTELAT : Assesseur

M. J.P. DIDIER : Assesseur

M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire

M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire

Biochimie : P. PADIEU

Cardiologie : J.B. BOUHEY

Clinique Chirurgicale : H. VIARD

Clinique Médicale : P. CORTET

Clinique Obstétricale et Gynécologique : J. JAHIER

Clinique Médicale Infantile : M. ALISON

Clinique Neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro-Entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies Infectieuses : F. DESTAING

Médecine Légale et Toxicologie : A. MARIN

Pathologie Chirurgicale : C. FERRY

Pathologie Médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLIARD

Professeurs sans chaire

Anatomie Pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie Générale : P. AUPECLE

Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie & Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie Générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie & Obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine Expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine Interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :

P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie & Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie, Radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Professeur associé

Anatomie Pathologique : R. GARNEAU

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Membres : Monsieur le Professeur P. GUINET

Monsieur le Professeur P. CORTET

Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

A MON PERE ET A MA MERE,

Leur dévouement et leur droiture ont toujours été pour moi un exemple et un encouragement. Je leur dédie ce travail, avec le sentiment d'une très grande reconnaissance et l'assurance de mon profond attachement. Qu'ils veuillent bien trouver ici une modeste récompense de leurs efforts.

A MA FEMME,

Avec mes sentiments les plus forts

A MES SOEURS,

Elles savent combien leur affection m'est précieuse

A MES BEAUX-PARENTS,

En témoignage d'une sincère admiration

A TOUS MES AMIS,

En particulier ceux de l'internat et de l'assistanat

A Jean-François KNOPF

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PUTELAT,

Dès notre arrivée à Dijon, il nous a accueilli avec la plus grande bienveillance puis nous a guidé par ses précieux conseils dans notre spécialité. Nous avons apprécié son esprit d'analyse et de synthèse, son sens clinique, sa grande expérience et ses qualités humaines. Il est un maître attentif à notre avenir et à notre vie familiale, nous le remercions vivement de cette marque d'intérêt.

Qu'il soit assuré de toute la reconnaissance et du profond attachement que nous lui témoignons en ce jour. Nous le prions de croire combien nous est agréable l'idée d'avoir bientôt à travailler à ses côtés.

A NOTRE MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUINET,

Nous avons grandement profité de son enseignement, de la richesse de sa culture et toujours admiré la brillance de son expression. Il nous fait le grand honneur d'être notre juge. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORTET,

Il nous a confié l'une de ses plus belles observations, nous le remercions vivement de cet honneur et tenons à lui dire tout l'intérêt qui fut le nôtre lors du semestre passé dans son Service. Nous avons pu alors apprécier son enthousiasme, son esprit sans cesse en éveil et son "contact" privilégié avec les malades.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. GUERRIN,

Nous avons commencé notre internat dans son Service et garderons toujours à l'esprit la chaleur de son accueil. Son esprit d'organisation, l'étendue de ses connaissances et ses qualités d'Homme ont marqué nos débuts. En lui demandant de bien vouloir être notre juge, nous entendons l'assurer de notre très fidèle et très respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE, LE PROFESSEUR R. MORNEX,

Nous avons eu la chance de profiter de son enseignement et avons été séduit par la précision, la clarté et la rapidité de son jugement. Il sera toujours pour nous un modèle de rigueur dans le raisonnement scientifique médical. Ses dons intellectuels n'ont d'égal que ses qualités humaines.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M. MULLER,

Il est à l'origine de notre vocation endocrinologique et nous lui en sommes reconnaissant. Nous gardons à l'esprit tout ce que nous lui devons. Qu'il soit assuré de notre fidèle souvenir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. BARON,

Nous avons été particulièrement sensible à l'amabilité et la bienveillance avec lesquelles il nous a reçu et guidé dans nos études à la Faculté des Sciences.
Nous apprécions infiniment sa large ouverture d'esprit et le grand intérêt qu'il porte aux Sciences de la Vie.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

EXTERNAT,

Monsieur le Professeur BONNET-EYMARD

Monsieur le Professeur Agrégé BOUCHARLAT

Monsieur le Professeur CALAS

Monsieur le Professeur CHATEAU

Monsieur le Professeur FAU

Monsieur le Professeur JACQUOT

Monsieur le Professeur LEDRU

Monsieur le Professeur MAZARE

Monsieur le Professeur Agrégé MICOUD

Monsieur le Professeur MULLER

Monsieur le Professeur ROGET

Monsieur le Professeur Agrégé SARRAZIN

INTERNAT,

Monsieur le Doyen CABANNE

Monsieur le Professeur CORTET

Monsieur le Professeur DESTAING

Monsieur le Professeur Agrégé GUERRIN

Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Monsieur le Docteur KOECHLIN

Monsieur le Professeur Agrégé MARTIN

Monsieur le Professeur PADIEU

Monsieur le Professeur PIARD (in memoriam)

Monsieur le Professeur PUTELAT

Monsieur le Professeur Agrégé RIFLE

INTRODUCTION

Le concept d'insuffisance pluriglandulaire endocrinienne fut créé pour la première fois en I908 par CLAUDE et GOUGEROT (56). En I9I6, LUCKSH (I73) rapporte un cas de maladie d'ADDISON idiopathique associée à un goître avec aspect histologique d'une thyroïdite de HASHIMOTO.

L'association d'une candidose à l'hypoparathyroïdie chronique idiopathique de l'enfant est notée pour la première fois par THORPE et HANDLEY en I929 (273). Puis SUTPHIN et coll., en I943 (27I), rapportent cinq autres observations dont une est caractérisée par l'existence d'une insuffisance surrénale, associée aux deux manifestations précédentes.

Du fait de cette conjonction clinique, souvent familiale, WHITAKER en I956 (288) désigne ce syndrome sous le titre de "familial hypoadrenocorticism - hypoparathyroïdism and superficial moniliasis".

Par la suite, et surtout dans les vingt dernières années, les publications relatives à ces polyendocrinopathies non tumorales se multiplient. Un total d'une quarantaine de cas du triple syndrome de WHITAKER (Candidose-Hypoparathyroïdie-Insuffisance surrénale idiopathique) ont été rapportés de nos jours dans la littérature. Mais, à côté de ces trois manifestations principales, de nombreuses associations sont progressivement décrites : l'hypothyroïdie et les thyroïdites, l'hypogonadisme, la maladie de BIERMER, la cirrhose, la stéatorrhée et l'alopécie.

Enfin, la mise en évidence d'anticorps circulants organo-spécifiques (BLIZZARD (25), IRVINE (I40)) fait évoquer dès I963, la possibilité d'un mécanisme auto-immunitaire à l'origine de ces atteintes endocriniennes et viscérales multiples (HUNG, I37).

A la lumière des observations de la littérature et d'une observation particulièrement éloquente, étudiée sur une période prolongée dans le service de Clinique Médicale du Pr. CORTET (Hôpital du Bocage de DIJON), il nous paraît possible de décrire dans le domaine de ces atteintes tissulaires multiples un cadre particulier : celui des polyendocrinopathies juvéniles et des affections qui leur sont associées.

Le regroupement spécifique des syndromes constitutifs où la triple association de WHITAKER apparaît comme l'élément de base, l'absence d'étiologie tumorale mais, à l'inverse, la fréquence des réactions immunitaires observées, et enfin l'âge des sujets atteints, semblent justifier cette description dans un cadre particulier d'appellation.

Sur les données d'une analyse sémiologique systématique, des manifestations cliniques très diverses rapportées dans les observations et après une discussion pathogénique, nous aurons pour but essentiel, d'essayer de dégager les principaux critères, permettant d'individualiser ce "syndrome juvénile".

OBSERVATION PERSONNELLE

RESUME

Jeune malade née en I954, ayant présenté un développement normal jusqu'à l'âge de 2 ans I/2, date à laquelle surviennent des manifestations convulsives révélatrices d'une hypoparathyroïdie. Il est alors noté une candidose cutanéo-muqueuse. Pendant une quinzaine d'années, sous traitement vitamino-calcique, l'évolution est favorable mais entrecoupée d'épisodes tétaniques ; il se dessine en outre un retard staturo-pondéral et psychique. La puberté ne se fait pas. A I8 ans, la malade est hospitalisée dans un tableau d'hypercalcémie, prélude à l'installation brutale d'une insuffisance surrénale périphérique. L'évolution est alors troublée, nécessitant de fréquents réajustements de l'opothérapie surrénalienne et parathyroïdienne. A cette époque, l'insuffisance gonadique primitive est confirmée par l'élévation des gonadotrophines hypophysaires et par la biopsie ovarienne. L'immuno-électrophorèse des protéines sanguines fait suspecter l'existence d'une cirrhose hépatique. Un an plus tard, on assiste à l'installation d'une maladie de Biermer typique, que confirment les dosages de Vitamine B I2, le test de Schilling, et la présence dans le sérum d'anticorps anti-facteur intrinsèque. Il n'y a pas de syndrome de malabsorption. La fonction thyroïdienne est toujours restée normale.
En I975, la malade a 2I ans, mesure I,53 m et pèse 39 kg, elle est bien équilibrée par un traitement comportant : 90 gouttes de STEROGYL, 4 comprimés de Calcium Forte, 30 mg d'Hydrocortisone par jour, I0 mg de SYNCORTYL par semaine et I000 de Vitamine B I2 tous les I5 jours.

En raison de la période très prolongée pendant laquelle cette jeune malade a fait l'objet d'investigations multiples, il nous a paru nécessaire de décrire son observation en trois périodes successives :

- La première correspond au diagnostic et à l'évolution entre 2 ans I/2 et I7 ans de la seule hypoparathyroïdie "idiopathique" associée à la candidose chronique. Cette période initiale a fait l'objet en I958 d'une publication par J. CATHALA et C. POLONOVSKI (47) qui suivaient alors l'enfant.

- La deuxième période, entre I8 et I9 ans, est la phase troublée au cours de laquelle la triade de WHITAKER se complète par l'apparition de l'insuffisance surrénale périphérique.

- dans la dernière période, de I9 à 2I ans, nous assistons à l'éclosion des autres atteintes qui font alors l'objet d'investigations complètes :

. l'insuffisance gonadique probablement déjà ancienne est confirmée par le bilan biologique

. la maladie de BIERMER se constitue sous nos yeux au fil des numérations-formules sanguines

. le bilan systématique qui recherche d'autres atteintes endocriniennes ou tissulaires, met en évidence une cirrhose débutante.

OBSERVATION

Première période : le syndrome Candidose - Hypoparathyroïdie

Marie-France C..., née le 29 avril I954, dans des conditions normales, pèse 4 kilos ; nourrie et élevée de façon très correcte, elle a un développement psychomoteur longtemps satisfaisant : première dent à 8 mois, premiers pas à I3 mois, premiers mots à I5 mois. Le comportement est normal, cette enfant est vive, active, marche, parle et joue mais devient de plus en plus violente et colèreuse.

Dès l'âge de I an elle est examinée à de nombreuses reprises pour des "crises nerveuses" qui ont conduit à des traitements par les barbituriques, l'hydantoïnate de soude et le Phénergan.

Le 8 novembre I956 elle présente une première crise convulsive généralisée avec perte de connaissance. Les membres sont en hyperextension, les mâchoires serrées, il existe un peu d'écume sanglante aux

lèvres. Le même état d'hypertonie demeure pendant toute la crise, celle-ci dure de deux à trois minutes mais il n'y a pas de phase clonique. L'épisode est suivi d'une émission d'urine. La crise étant survenue le jour où un électro-encéphalogramme était prévu, celui-ci montre un tracé post-critique : avec "signes de souffrance cérébrale diffuse mais sans signes en foyer". A la suite de cet incident, le traitement par Phénergan, sédentoïnal-phénobarbital est intensifié.

Le 28 novembre I956, l'enfant est hospitalisée à Dijon (Dr. PLANSON) à l'occasion d'un épisode de bronchite : pendant l'hospitalisation, trois nouvelles crises analogues à celle du 8 novembre sont observées. Ces crises sont purement toniques, sans mouvements cloniques. Malgré l'apyrexie rapidement obtenue, malgré la régression des signes pulmonaires observée, l'état général s'aggrave, l'anorexie est totale, l'amaigrissement est très rapide, un état de torpeur s'installe. Devant cette aggravation, l'enfant est dirigée sur la Clinique Médicale des Enfants Malades à Paris, le II décembre I956. Marie-France a alors 2 ans I/2. A l'arrivée de l'enfant dans le Service, il est alors noté :

- un état de torpeur, d'hypotonie généralisée, avec impossibilité de s'asseoir, chute passive et lourde des membres soulevés. Les réflexes ostéo-tendineux sont absents, il existe un signe de Babinski bilatéral, un signe de Chvostek et un signe de Lust. L'examen du fond d'oeil est normal, ainsi que la ponction lombaire prudente. L'électro-encéphalogramme montre une alternance de tracés amples et de tracés plats.

- aux commissures labbiales existe une perlèche importante de laquelle est extrait du candida albicans. Sur le tégument, aux pommettes, aux oreilles, au cou, sur le cuir chevelu, sur le tronc, les avant-bras, aux plis de flexion, des placards brunâtres, sales, érythémato-squameux, sont interprêtés comme une éruption mycosique.

- l'ensemble du bilan biologique est normal mais la calcémie est à 33 mg/l et la phosphorémie à 92 mg/l

- un traitement d'urgence est instauré (gluconate de calcium intra-veineux) puis 2 g de gluconate de calcium per os les jours suivants. L'enfant reçoit en outre une ampoule de STEROGYL I5. Ce traitement a un effet spectaculaire, la torpeur disparaît et 3 jours plus tard, Marie-France joue dans son lit. Le signe de Chvostek demeure inchangé.

- L'examen clinique précise à ce moment un certain nombre d'éléments :

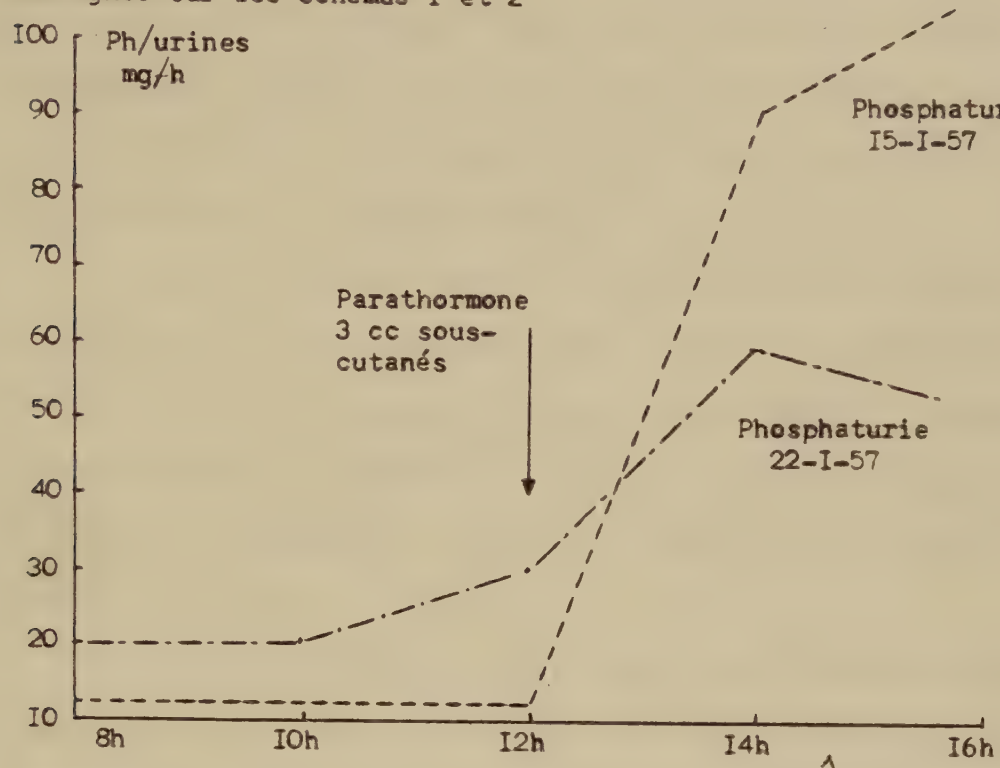
. Le facies : la face est arrondie, lunaire, la racine du nez est aplatie. Il existe un hypertelorisme. Les cils et les sourcils sont normaux ainsi que les cheveux mais les dents sont toutes cariées.

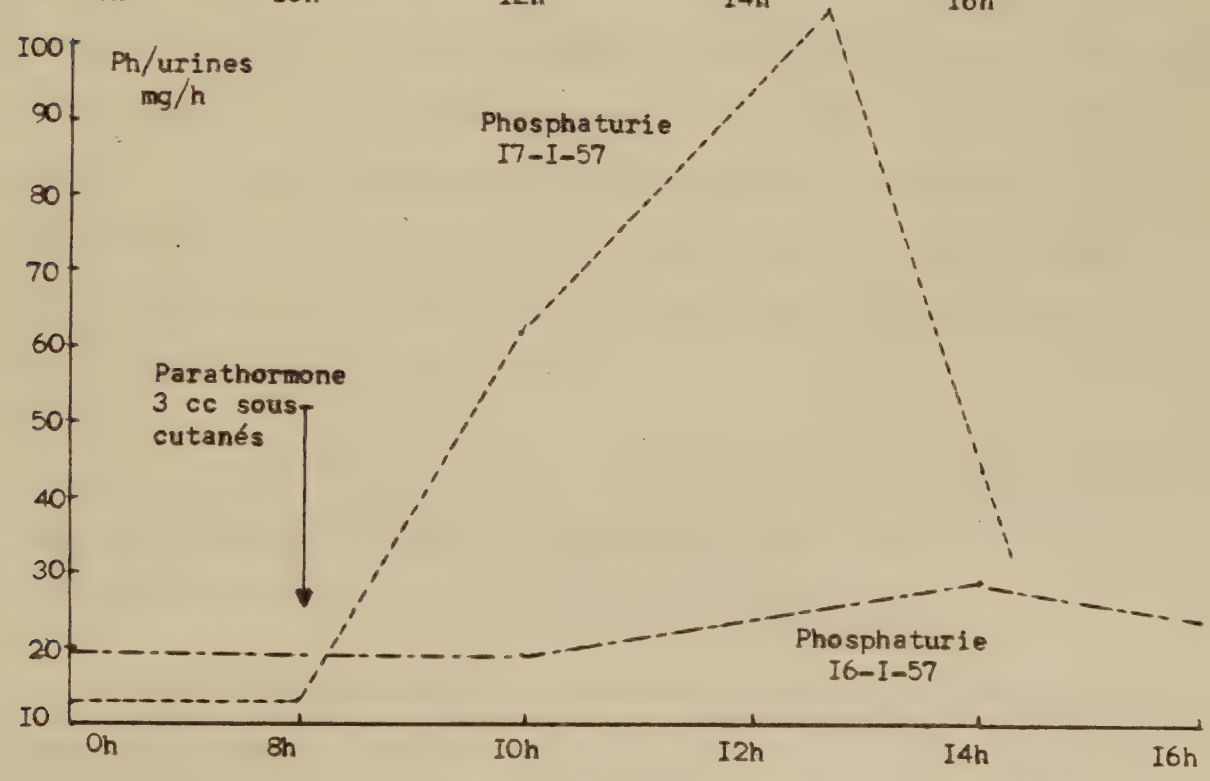
. A l'examen électrique des muscles : dès l'application du garrot et à sa levée, il existe une activité répétitive importante à laquelle succède un état musculaire d'hyperexcitabilité avec activité fasciculaire à la percussion. La stimulation confirme l'hyperexcitabilité des nerfs et des muscles avec abaissement du seuil galvano-tonique au voisinage de 2.

. Il est signalé un certain nombre d'éléments négatifs : l'examen clinique et radiologique du squelette est normal. Il n'y a pas de calcifications intracrâniennes. A l'examen oculaire, la motilité de l'oeil est normale et il n'y a pas de cataracte. On ne constate aucun trouble métabolique, l'hyperglycémie provoquée est normale ainsi que l'examen chimique des selles.

. Quelques jours plus tard est pratiquée une épreuve à l'extrait parathyroïdien. Le I5 et le I7 janvier I957 les variations de la phosphaturie sont étudiées après injection sous-cutanée de 300 unités d'extrait parathyroïdien. Le I4 janvier, l'étude des variations spontanées

de la phosphaturie avait été faite, le I6 janvier sont étudiées également les variations de la phosphaturie après une injection sous-cutanée de sérum physiologique. Les résultats de ces différents examens sont consignés sur les schémas I et 2





- Compte tenu de l'aspect morphologique général et du facies de l'enfant pouvant évoquer une pseudo-hypoparathyroïdie de type Albright, le test d'Ellsworth-Howard à la parathormone sera contrôlé à plusieurs reprises : (1958, 1959, 1969) tous ont des résultats semblables. Le test du mois d'août 1958 utilise l'extrait parathyroïdien Lilly (200 unités) avec études des effets sur le phosphore, le calcium, l'acide urique et l'excrétion uréïque :

. au point de vue sanguin, la calcémie passe de 58 mg/l le matin de l'épreuve à 73 mg/l 4 heures après l'injection, pour ne revenir à sa valeur initiale que 3 jours plus tard. Simultanément, la phosphorémie tombe de 89 mg/l à 8 heures, à 63 mg/l à 12 heures le lendemain, pour remonter ultérieurement. L'uricémie, élevée à 46 mg/l baisse à 40 mg/l après l'injection.

. au point de vue urinaire, l'excrétion horaire de phosphore qui variait tous les jours précédents entre 5,6 et 9 mg, s'élève pendant les 4 heures après l'injection hormonale à 24,4 mg par heure. L'excrétion d'urée urinaire reste inchangée pendant l'épreuve ainsi que le volume urinaire. L'augmentation du débit phosphoré paraît donc imputable à la diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore. Ce qu'exprime le rapport phosphore/urée urinaire qui s'élève de ses valeurs habituelles de 2 % à 15,7 % le matin de l'épreuve.

A cette époque, donc, le diagnostic formel de tétanie chronique par hypoparathyroïdie idiopathique primitive était porté. Celle-ci s'accompagnait en outre d'une moniliase cutanéo-muqueuse.

A partir du mois de mars 1957, Marie-France reçoit un traitement d'entretien : chlorure de calcium per os 2 mg/jour, Vitamine D2 10 000 unités puis 24 000 unités par jour ; elle est mise à un régime

alimentaire qui assure une ration calorique suffisante et qui apporte en outre I400 mg de calcium et I200 mg de phosphore par jour en moyenne.

Les résultats de ce traitement sont satisfaisants sur le plan clinique (amélioration de l'état général, croissance en taille de 8 cm en un an, et augmentation de poids de 3,3 kg dans la même période). A 3 ans et IO mois l'enfant pèse I2,3 kg et mesure 90 cm. Sur le plan biologique, la calcémie se normalise mais la phosphorémie reste élevée.

De I958 à I969 Marie-France sera suivie de façon plus ou moins régulière à l'Hôpital Trousseau. L'évolution générale est favorable mais fréquemment entrecoupée d'épisodes hypocalcémiques accompagnés ou non de nouvelles manifestations tétaniques. Les réajustements thérapeutiques sont fréquents, l'apport en Vitamine D2 doit progressivement être augmenté (24 000 unités en I958, 32 000 unités en I959, 48 000 unités en I963 et 60 000 en I969). L'enfant a maintenant I5 ans, le quotient intellectuel est à 63, le retard staturo-pondéral est important : I,40 m pour 30 kilos (- 3 déviations standard) ; il n'y a aucun signe de puberté.

Deuxième période : La Triade de WHITAKER

C'est au mois de février I972 que la malade est hospitalisée pour la première fois à l'Hôpital du Bocage de Dijon, dans le Service de Clinique Médicale du professeur CORTET, en raison d'une baisse de l'état général, d'un amaigrissement depuis 5 mois, d'une asthénie intense, d'une anorexie, d'une polyurie-polydypsie et de la survenue récente de vomissements incoercibles avec douleurs abdominales diffuses.

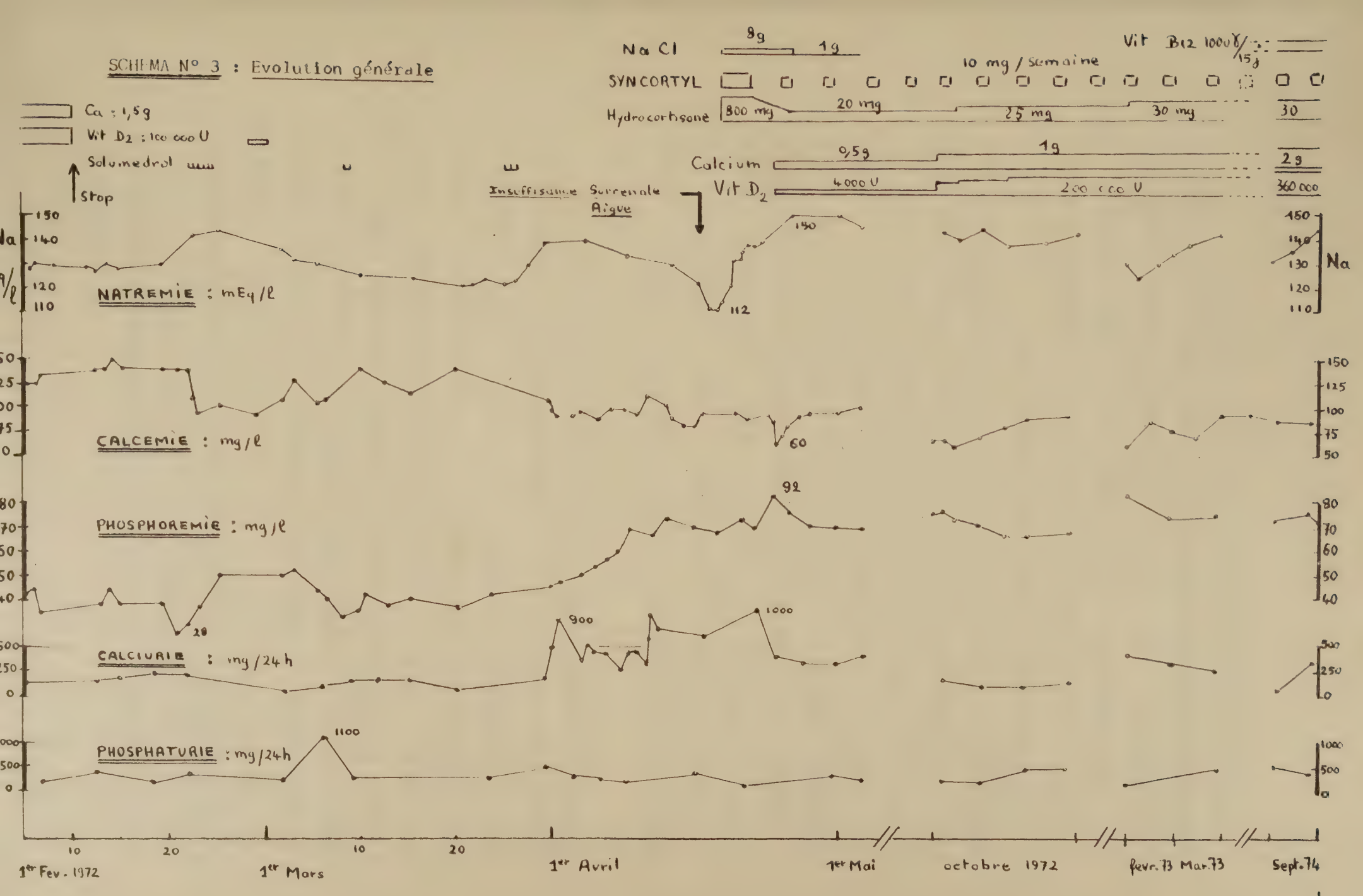
Marie-France a alors I7 ans, elle mesure I,47 m et pèse 35 kilos. Elle reçoit I50 gouttes de STEROGYL par jour et I,50 g de Calcium Sandoz Forte. Le bilan phospho-calcique pratiqué à l'entrée est le suivant :

	6.2.72	7.2.72	8.2.72
calcémie calciurie phosphatémie	I25 mg/l I55 mg/24 h 42,5 mg/l	I25 mg/l 98 mg/24 h 45 mg/l	I35 mg/l I52 mg/24 h 3I mg/l
réabsorption des phosphates	58 %	79 %	52 %
phosphaturie	470 mg/24 h	5IO mg/24 h	780 mg/24 h

Les troubles cliniques présentés sont ainsi rapportés à une hypercalcémie par surcharge thérapeutique bien que les posologies n'aient pas été modifiées depuis plus d'un an. Le traitement est donc arrêté le II février. Malgré cela, et comme nous pouvons le constater sur le schéma n° 3, les calcémies restent élevées entre IIO et I50 mg jusqu'au mois d'avril. Les phosphorémies sont normales. L'état général pendant cette période reste très altéré, l'asthénie et les vomissements persistent.

L'ensemble du bilan biologique ne montre qu'une discrète anémie normochrome, les ionogrammes sanguins et urinaires sont normaux en dehors d'une hyponatrémie constante entre I25 et I30 mEq/l. La glycémie est normale. L'azotémie entre 0,50 et 0,60 est rapportée à la dénutrition. Les phosphatases alcalines sont à I2,5 UB. L'électroencéphalogramme est normal, l'électrocardiogramme montre un rythme rapide à IIO avec un raccourcissement de QT et des grandes ondes T dans les dérivations précordiales.

SCHEMA N° 3 : Evolution générale



Le I5 avril, l'état de Marie-France s'aggrave brutalement : l'asthénie et les signes digestifs qui n'avaient d'ailleurs pas complètement régressé, malgré la normalisation de la calcémie, s'intensifient, les vomissement réapparaissent ainsi que les douleurs abdominales, un état de déshydratation et une altération de l'état de conscience s'installent ainsi qu'un collapsus cardiovasculaire. Le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë est porté, d'autant que les résultats du dosage des I7 oxostéroïdes et des hydroxystéroïdes urinaires pratiqué le 2 et le 7 avril viennent de revenir et montrent respectivement des valeurs à 2,86 mg/24 h et 0,30 mg/24 h pour les I7 oxostéroïdes et 0,4 mg/24 h et "traces" pour les I7 hydroxystéroïdes urinaires. L'ionogramme plasmatique met effectivement en évidence une natrémie à II5 mEq/l, un potassium urinaire plasmatique à 4,5 mEq/l, un chlore à 83, une réserve alcaline à I3,8 ; l'azotémie est à 0,45, la natriurèse à I70 mEq/l, le potassium urinaire à 34 mEq/24 h, le chlore urinaire à 24 mEq par 24 h, la glycémie à 0,45 g/l.

Sous l'effet d'une réanimation intense comportant réhydratation, apport de sel, hydrocortisone par voie intra-veineuse et SYNCORTYL, l'état s'améliore très rapidement avec une remontée tensionnelle, une reprise de l'état de conscience et la disparition des signes digestifs en 24 heures. Ultérieurement l'équilibre hydroélectrolytique est établi avec un traitement d'entretien comportant 20 mg d'Hydrocortisone par jour et une ampoule de SYNCORTYL intra-musculaire par semaine. Il est intéressant de noter qu'il est dès lors nécessaire de reprendre le traitement par le STEROGYL à raison de IO gouttes par jour en lui adjoignant I comprimé de Calcium Sandoz Forte afin de rétablir le taux de la calcémie aux alentours de 95 mg/l ; la calcémie ayant en effet rapidement chuté dès la mise en route de la corticothérapie substitutive, alors que la calciurie augmentait (schéma n° 3).

Cette période d'amélioration clinique est alors mise à profit pour compléter le bilan de l'insuffisance surrénale, de l'hypoparathyroïdie et de la candidose.

I° L'insuffisance surrénale

A postériori l'examen clinique retrouve deux éléments caractéristiques :

. une mélanodermie relativement discrète, mais certaine, avec notamment des plis palmaires bien colorés. Il n'y a pas de taches pigmentées au niveau de la muqueuse buccale

. une hypotension à 9/4 en permanence avec deux épisodes de chute tensionnelle récents (22 février et 25 mars) ayant nécessité l'administration de SOLUMEDROL (voir schéma n° 3). Après mise en route de l'opothérapie surrénalienne les chiffres tensionnels se stabilisent aux alentours de II/7.

Après arrêt temporaire du traitement :

. la cortisolémie est inférieure à 0,5 µg/I00 ml

. les I7 hydroxystéroïdes urinaires sont à l'état de traces à plusieurs reprises

. les I7 oxostéroïdes toujours inférieurs à 2,50 mg/24 h

. le test au SYNACTHENE est négatif (I7 hydroxystéroïdes restant à l'état de traces dans les urines)

. un an plus tard, un deuxième test sera pratiqué laissant la cortisolémie de I µg/I00ml avant l'injection à I,5 µg une heure après

. ACTH plasmatique radio-immunologique : I24 picogrammes/ml (Dr. OLIVER : Marseille, Normes : < à 60 picogrammes/ml)

Sous régime normo-sodé :

- l'aldostérone urinaire est trouvée à I,45 µ g/24 h et un an plus tard à 2,36 µ g/24 h (normes : 20 à 50 µ g/24 h)
- l'aldostérone plasmatique à I0,5 ng/I00 ml et un an plus tard à 0,60 ng/I00 ml (normes : I0 à 30 ng/I00 ml)

(Dosages radio-immunologiques, Laboratoire du Pr. P. PADIEU)

La diurèse provoquée n'a pas pu être pratiquée avant la mise en route de l'opothérapie. Au cours de l'évolution, elle sera étudiée 4 fois et pathologique à deux reprises nécessitant un réajustement thérapeutique.

Dosages des catécholamines urinaires :

- catécholamines urinaires totales : 66 µ g/24 h (N : I28 ± 20)
- acide vanillyl-mandelique : I,48 mg/24 h (N : 3 à 5)
- métanéphrines : 0,65 mg/24 h (N : 0,6 ± 0,3)

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale avec dosages parallèles de l'insulinémie donne une courbe plate :

	T	30	I H	I H 30	2 H	2 H 30	3 H	3 H 30	4 H
Glycémie g/l	0,85	I,20	I,I5	I,I0	I,05	0,80	0,85	0,85	0,85
Insulinémie µ U/ml	23	3I	54	38	42	20	I7	23	2I

Absence de calcification surrénalienne. Absence d'antécédents tuberculeux. Intradermo-réaction à la tuberculine négative.

Sur l'ensemble de ces données, le diagnostic d'insuffisance surrénale périphérique probablement par "rétraction corticale" pouvait être admis. Ainsi se trouvait complètée la triade de WHITAKER.

2° Bilan évolutif de l'Hypoparathyroïdie :

. clearance de la créatinine à 7I ml/mn

. clearance à l'urée à 44 ml/mn

. UIV normale : absence de lithiase et de néphrocalcinose

. pas de cataracte au fond d'oeil mais, à l'examen à la lampe à fente, présence de quelques opacités cristalliniennes sur les sutures de l'Y

. état dentaire très altéré avec nombreuses caries du collet

Un dosage de thyrocalcitonine est pratiqué : résultat inférieur à 300 picogrammes/ml (taux normal : Dr. B. ARGEMI, Marseille).

Les résultats du dosage de parathormone pratiqué de façon concommittente n'ont malheureusement pas été obtenus.

3° La candidose cutanéo-muqueuse persiste à cette époque sur un mode latent :

- présence à plusieurs reprises de candida albicans dans les cavités buccales et vaginales
- candida isolé par coproculture
- à une seule reprise fut constatée une plaque érythémateuse cutanée au niveau de la cuisse gauche, d'allure mycosique.

La malade sort du service au mois de juin I972, équilibrée avec 50 gouttes de STEROGYL, I comprimé de Calcium Sandoz Forte, 25 mg d'Hydrocortisone, par jour, et une ampoule de SYNCORTYL par semaine.

Troisième période : Extension et surveillance, l'éclosion des atteintes

Entre I9 et 2I ans, Marie-France sera réhospitalisée à plusieurs reprises à l'occasion de poussées d'insuffisance surrénale, le plus souvent liées à une indiscipline dans les prises thérapeutiques. Le caractère de la malade devient en effet de plus en plus difficile, les conflits familiaux sont fréquents, elle est dans l'impossibilité de mener à bien une activité professionnelle suivie.

C'est à l'occasion de ces hospitalisations successives que l'on confirmera l'insuffisance gonadique primitive, que l'on assistera à la constitution de la maladie de BIERMER et que l'on complètera les investigations digestives, endocriniennes et métaboliques et surtout immunologiques. Ce sont les principaux résultats de ces explorations que nous rapporterons maintenant.

I - L'INSUFFISANCE GONADIQUE

Dès la première hospitalisation de I972, l'attention avait été attirée par l'absence de tout signe pubertaire chez cette jeune fille de I7 ans. Absence de règles, absence de seins, absence de pilosité axillaire et très discrète pilosité pubienne.

Intrigué par l'aspect dysmorphique : petite taille, visage arrondi, hypertélorisme, implantation basse des cheveux, discret cubitus-valgus, brièveté du 5e métatarsien, pli palmaire médian bilatéral, l'étude de la chromatine sexuelle et du caryotype était alors faite mais ces deux éléments se révèlèrent normaux.

L'ensemble du bilan paraclinique pratiqué ultérieurement peut se résumer de la façon suivante :

. oestrogènes et pregnandiol urinaires : à l'état de traces en I972 et respectivement à 20 γ/24 h d'oestrogènes et 0,5 mg/24 h de pregnandiol en décembre I973

. testostérone plasmatique (radio-immunologique) : 7 ng/I00 ml (Normes : 20 à 60 ng/I00 ml)

. Frottis vaginaux de type impubère : (I00 % de cellules basales)

. FSH urinaires (biologique) : inférieures à 6 US en I972 et supérieures à 24 US en novembre I973

. FSH plasmatique (radio-immunologique) à 53 ng/ml en décembre I973 et 23 ng/ml en septembre I974 (N ~ 3ng/ml)

. la stimulation gonadique par HCG : négative

. coelioscopie le 3 juillet I973 : utérus hypoplasique, ovaires formés d'une mince bandelette jaune entourée d'une trompe paraissant normale

. Biopsie ovarienne : stroma ovarien diffusément sclérosé, irrigué par des capillaires sanguins atteints d'une hyalinose pariétale sténosante marquée. Absence de tout follicule ovarien. L'ensemble évoquant une hypoplasie ovarienne sans aucun stigmate d'activité glandulaire.

L'insuffisance gonadique périphérique peut donc être admise de façon formelle, d'autant que l'on constate le déclenchement de la "puberté hypothalamique" entre I972 et novembre I973 sur l'évolution du taux des gonadotrophines hypophysaires.

II - LA MALADIE DE BIERMER

La première constatation d'une anémie est faite au mois de mai I972, alors même que l'insuffisance surrénale vient de se déclarer. Il s'agit alors, comme le montre le tableau n° I, d'une anémie hypochrome, hyposidérémique.

- Les taux d'acide folique à 3,5 ng/ml de sérum et à 85 ng par ml dans le sang total sont subnormaux (Institut PASTEUR, Lyon)

- Le myélogramme met alors en évidence une moelle riche avec forte réaction normoblastique sans dysérythropoïèse.

- Le transit baryté oesophago-gastro-duodénal est normal.

- Un traitement martial est mis en route au mois de juin I972 ; l'anémie se corrige.

En juillet I973, alors que la malade prend du fer de façon discontinue, l'anémie réapparaît et s'aggrave de façon rapide : malgré le bon équilibre biologique de l'insuffisance surrénale et de l'hypoparathyroïdie à cette époque, Marie-France est très asthénique, pâle, dyspnéïque, la langue est dépapillée. La numération-formule du 20 novembre (tableau n° I) est caractéristique d'une anémie macrocytaire de type Biermérien. Le bilan hématologique est alors complèté :

- fer sérique : I63 γ et coefficient de saturation 40 %

- test de Coombs direct et indirect négatif

- myélogramme : moelle très riche surtout dans la lignée érythroblastique qui est le siège d'une déviation mégaloblastique, retard de maturation avec formes très jeunes géantes, image de caryorrhexie, gigantisme concommittent des promyélocytes et myélocytes.

- acide folique, taux normaux : 6,5 ng/ml dans le sérum, 43,6 ng/ml dans le sang total et 238,4 ng/ml dans les hématies.

TABLEAU I	I4.4.72	I9.4.72	9.5.72	II.8.72	25.7.73	I7.II.73	20.II.73	29.II.73	I3,I2.73	23.9,74
Globules rouges	4,2 M	3,5 M	2,9 M	4,5 M	2,9 M	2,I M	I,6 M	2,4 M	4,0 M	4,9 M
Globules blancs	I7 000	I0 800	II 800	6 700	I0 500	5 700	5 450	8 I00	II 650	8 200
Plaquettes	250 000	252 000	250 000	239 000	I98 000	200 000	I74 000	I67 000	300 000	380 000
Réticulocytes	0,6 %	0,7 %	0,4 %	0,6 %	I %	0,5 %	2 %	I6,2 %	I,3 %	I,4 %
Polynucléaires - neutrophiles	43	88	55	4I	27	64	56	62	6I	64,5
- éosinophiles	2	I	4	6	2	I	I	2	5	2,5
Lymphocytes	44	36	33	46	70,5	34	42	28	27	3I
Monocytes	I0	3	8	7	0,5	-	I	0,5	7	I
Hématocrite	38	3I	24	39,2	27	20	I7	25	36	38
Hémoglobine	II	9,4	8	I3,7	9,2	6,2	5,9	7,5	I0,6	I3,I
Valeur globulaire	0,98	0,92	0,95	0,88	I,09	I,I0	I,2I	I,08	0,9I	0,80
C C H M	32	30	33	35	34	32	34	3I	29	32
Volume globulaire moyen μ^3	9I	90	84	83	93	98	I04	I04	90	90
Poids hémoglobinique moyen	29	26	27	30,6	30	30	35	30	26	22
Fer sérique γ			26	80	I28	I63				II0
Coef. de saturation			I2 %	20 %		40 %				30 %

TRAITEMENT

Traitement martial - - - →

Vitamine B I2 I000 γ pdt I0 j puis ts les I5 j. - - - →

- Vitamine B I2 : taux effondré à 40 pg/ml dans le sérum

- Test de Schilling : 0,I % de vitamine B I2 marquée est retrouvée dans les urines de 24 h (normale 7 à I6 %) et 0 % se retrouve dans le plasma (normale > I %)

- Le test de Schilling après administration de facteur intrinsèque est normalisé

- Le chimisme gastrique permet d'affirmer l'achlorydrie : diminution très importante de la sécrétion gastrique, absence d'acicité libre et absence de réponse à l'histalogue.

L'anémie de BIERMER est donc admise, le traitement par la Vitamine B I2 parentérale est entrepris (I000 γ/ jours pendant I0 jours puis tous les I5 jours). L'évolution est caractéristique (tableau n° I) avec une crise réticulocytaire à I6,2 %, une réparation progressive de l'anémie avec disparition de la macrocytose.

III - ETUDE DES FONCTIONS HEPATIQUES

- Tests hépatiques, transaminases, phosphatases, étudiées à plusieurs reprises sont normaux

- Bilan de coagulation normal

- Recherche de l'antigène australia négative

- L'épreuve à la BSP est normale : rétention à I5 mn = I4,8 %, rétention à 45 mn = 0,6 %, P_1 = 0,05 et k_1 = 0,II5

- L'électrophorèse des protéines sanguines est normale

- Par contre, l'immunoélectrophorèse des protéines sériques avec dosage par immunodiffusion radiale présente de nombreuses anomalies :

. baisse importante de l'albumine et des préalbumines

. effondrement de la β -sidérophilline (< à 20 mg/I00 ml)

. diminution de l'IgA (inférieure à 30 mg/I00 ml, N ∿ 2I0)

. discrète augmentation des IgM (2I0 mg/I00ml, N ∿ I50)

. effondrement du C3 ($\beta_1 C / \beta_1 A$ à 84, N∿I45)

La diminution franche des albumines, de la β-sidérophiline et de la β I - cytochromophiline évoque fortement une atteinte hépatique en voie de constitution de type cirrhose à un stade infraclinique. Il serait particulièrement intéressant de pouvoir pratiquer une biopsie hépatique.

IV - ETUDE DES AUTRES SECTEURS ENDOCRINIENS ET METABOLIQUES

I° La fonction thyroïdienne :

- en juin I972 : réflexogramme 2I0 ms, PBI = 5,3 mcg/I00 ml

- en décembre I973 et en septembre I974 : réflexogramme 240 ms. et exploration radio-isotopique par l'Iode I3I : fixation à 30 % à la 24 ème heure avec aspect scintigraphique d'une thyroïde normale mais de petite taille. T4 = 9,6 mcg/I00 ml ; PBI = 8 mcg/I00 ml.

2° La fonction somatotrope hypophysaire :

- en décembre I973 : test à l'arginine normal (Laboratoire du Pr. P. PADIEU)

	T	30 mn	I H	I H 30	2 H	2 H 30
Glycémie g/l	0,70	0,85	0,50	0,50	0,65	0,75
STH ng/ml	2,05	5,I0	7	4,2	I9,5	I5,5

3° Le métabolisme hydrocarboné : hyperglycémies provoquées par voie orale : normale en 1957, et présentant une courbe plate en 1972 et 1973.

4° Le métabolisme lipidique : lipides totaux 5,85 g/l, cholestérol 1,04 g/l, triglycérides 0,90 g/l, AGL 0,02

5° L'étude par chromatographie gaz-liquide des acides aminés sanguins et urinaires met en évidence une augmentation significative de l'acide γ amino-butyrique (91 mg dans les urines de 24 h)

Uricémie : 37 mg/l

Magnésémie : 18 mg/l

V - RECHERCHE D'UN SYNDROME DE MALABSORPTION

- Examen chimique des selles normal en 1957, dosage des graisses fécales en 1973 : acide gras 0,45 g/100, graisses neutres 1,32 g/100 mais poids des selles insuffisant).

- Xylosurie provoquée en 1973 : 0,64 g/24 h ($N \sim 3$ g)

VI - ENQUETE IMMUNOLOGIQUE

1° Etude des anticorps humoraux organo-spécifiques

Résultats rassemblés dans le tableau n° II

2° Etude de l'immunité cellulaire

- tests de sensibilité cutanée : Tuberculine négatif, Poussières négatif, DNCB négatif, CLB +, Candidine +
- tests des rosettes E (Dr. TURC, Centre de Transfusion Sanguine)
  - rosettes E actives 28 %, témoin E actives 22 %
  - rosettes E totales 50 %, témoin E totales 56 %

normal

TABLEAU II : ANTICORPS HUMORAUX ORGANO-SPECIFIQUES

ANTICORPS	DATES	RESULTATS	METHODE	REF.
Anti-thyroïde - anti-microsomes - anti-colloïdes	4/72, IO/73, 9/74 4/72, IO/73, 9/74	neg. neg.	Immunofluorescence sur coupe en congélation de thyroïde	(I)
Anti - parathyroïde	4/72	neg.	Immunofluorescence	
Anti-surrénales	4/72, IO/73	neg.	Immunofluorescence sur coupe en congélation de surrénale de singe	(2)
Anti-estomac	IO/73	neg.	Immunofluorescence sur coupe en congélation d'estomac de souris	(2)
Anti-facteur intrinsèque	IO/73	+++ 202,5 U Ac FI/ml	N < 5 U Ac FI/ml	(3)
Anti-pancréas	9/74	neg.	Immunofluorescence	(2)
Anti-testiculaire -anti-membrane basale -anti-cellules de Leydig	9/74 9/74	neg. neg.	Immunofluorescence	(4)
Anti-spermatozoïdes	9/74	+ au I/4	Immunofluorescence	(4)
Anti-muscle strié	IO/73	neg.	Immunofluorescence	(2)
Anti-muscle lisse	IO/73	neg.	Immunofluorescence	(4)
Anti-mitochondries	IO/73	neg.	Immunofluorescence sur noyau de leucocytes	(4)
Anticorps anti-nucléaires	4/72 9/74	neg.		
Anticorps anti-ADN	4/72 9/74	neg.	sur noyau de trypanosomes	(2)

(I) Laboratoire (Pr. CARON) Hôpital du Bocage DIJON
(2) Dr. J.C. MONIER - Laboratoire d'Immunologie - Faculté de Médecine LYON
(3) Dr. Y. MINAIRE (Service du Pr. LEVRAT) Hôpital Edouard Herriot LYON
(4) Laboratoire d'Hygiène (Pr. THIVOLET) Faculté de Médecine LYON

3° Il faut enfin rappeler

- l'existence d'un déficit en IgA à l'immunoélectrophorèse
- et l'effondrement du C3 que l'on peut éventuellement interprêté comme un déficit, par consommation liée, à un conflit antigène-anticorps permanent.

VII - ENQUETE FAMILIALE

- Père de l'Assistance Publique, en bonne santé
- Mère en bonne santé, a un frère marié avec 7 enfants normaux
- Grand-père maternel mort à la guerre, était fils unique
- Grand-mère maternelle en bonne santé (76 ans), avait un frère mort à la guerre
- Fratrie :
  - un frère aîné, bonne santé, marié, 3 enfants normaux
  - une soeur aînée en bonne santé, mariée, 2 enfants normaux
  - une soeur et un frère cadet, en bonne santé

En outre, des numérations-formules sanguines et des bilans phosphocalciques ont été pratiqués chez les parents et chez les frères et soeurs de Marie-France. Tous ces examens étaient normaux.

OBSERVATIONS
PUBLIEES DANS LA LITTERATURE

Notre étude a consisté en une revue de la littérature concernant deux groupes de cas cliniques :

- d'une part, 40 observations comportant la triade complète "Candidose - Hypoparathyroïdie - Insuffisance surrénale" et ses associations, que nous avons colligées dans le tableau n° III (p. 26 à 29)

- d'autre part 97 observations qui nous semblent pouvoir être rattachées au groupe précédent en raison de l'existence :

  . soit de deux des trois symptômes précédents

  . soit d'un seul de ces symptômes lorsqu'il existe dans la fratrie un autre cas de triple association complète ou incomplète.

Ce deuxième groupe est rapporté dans le tableau n° IV (p.30 à 38). Son identité avec le groupe précédent semble confirmé par l'existence des mêmes associations et du même caractère familial. Il se définit, comme le groupe précédent, par un âge de survenue des premiers symptômes toujours inférieur à I5 ans.

L'analyse sémiologique des manifestations cliniques que nous rapportons ici a été faite sur l'ensemble de ces observations.

TABLEAU N° III

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
I	SUTPHIN (I943)	F	4 ans	II,5 ans	I2 ans						I2 ans	décès à I2 ans (tuberculose pulmonaire) I frère (M - HPP), I soeur (M - HPP)	3
2	TALBOT (I943)	F	I ans	6,5 ans	7 ans							décès à IO ans. I frère décédé (Moniliase Addison, obs. CRAIG)	2
3	SALVENSEN (I953)	M	6 mois	6 mois	7 ans					8 ans		décès à 8 ans (insuffisance surrénale aiguë)	I
4	LEIFER (I953)	M	I7 ans	IO ans	I9 ans		I2 ans			8 ans		en vie à 20 ans	I
5	CABOT (I954)	F	2,5 ans	3 ans	3,5 ans					3 ans		décès à 3 ans I/2. Autopsie : absence de parathyroïdes, hypotrophie surrénale	I
6	PAPADATOS (I954)	M	5 ans	IO ans	IO ans						5,5 ans	en vie à IO ans	I
7	MALLOY (I955)	M	6 ans	6 ans	6 ans							décès à 7 ans (insuffisance surrénale aiguë)	I
8	CRAIG (I955)	M	I an	I7 mois	6 ans				6 ans	I,5 an		décès à 6 ans (IS aiguë). Autopsie : fibrose hépatique, parathyroïdes et surrénales atrophiques I soeur (M - HPP - ISC, obs. TALBOT)	2
9	CRAIG (I955)	M	3 ans	3 ans	II,5 ans					3 ans	7 ans	décès à I2 ans (tétanie). Autopsie : parathyroïdes et surrénales atrophiques I frère (M - HPP, obs. COLLINS)	2
IO	CRAIG (I955)	F	6 ans	IO ans	IO ans						7 ans	décès à I2 ans (insuffisance surrénale aiguë.	I

TABLEAU III (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
II	WHITAKER (1956)	M	2 ans	I5,5 ans	I5 ans	I5 ans	I6 ans		I6 ans	3 ans	I5 ans	Décès à I6 ans (tétanie aiguë). Autopsie parathyroïdes et surrénales atrophiques cirrhose hépatique	I
I2	HETZEL (1958)	F	I6 ans	I0 ans	I6 ans							en vie à I6 ans	I
I3	Mc MAHON (1959)	F	2I ans	6 ans	2I ans			2I ans		3 ans	7 ans	décès à 2I ans. Syndactylie des orteils. Fibrose pancréatique. Histoplasmose pulmonaire.	I
I4	GASS (1962)	M	4 ans	22 ans	25 ans						5 ans	en vie à 26 ans	I
I5	KUNIN (1963)	M	3 ans	3 ans	6 ans			I6,5 ans		9,5 ans	20 ans	en vie à 20 ans	I
I6	HUNG (1964)	F	4 ans	4 ans	8 ans			I0 ans				en vie à I0 ans 2 frères décédés d'Addison	3
I7	KENNY (1964)	F	6 ans	6,5 ans	8 ans		I6,5 ans			5 ans	I5 ans	en vie à I6,5 ans. Néphrocalcinose. I soeur (Moniliase - Hypoparathyroïdie)	2
I8	MORAIS (1965)	F	6 ans	6 ans	I3 ans							en vie à I3 ans	I
I9	HIEKKALA (1965)	F	4,5 ans	4,5 ans	5,5 ans							en vie à I0,5 ans	4
20	HIEKKALA (1965)	F	2 ans	4 ans	7,5 ans							soeur jumelle du cas suivant. I frère décédé d'Addison I autre soeur (M - HPP)	4

TABLEAU III (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
21	HIEKKALA (1965)	F	2 ans	4 ans	7,5 ans							en vie à 7 ans I/2	4
22	COEN (1965)	F	15 ans	15 ans	19 ans							en vie à 21 ans	I
23	QUICHAUD (1969)	M	10,5 ans	10 ans	9 ans							en vie à 13 ans I/2 I soeur décédée à 4 ans (HPP)	2
24	CLARKE (1969)	F	2 ans	10 ans	16 ans							en vie à 19 ans	I
25	PEILLON (1970)	M	14 ans	14 ans	13 ans						8 ans	en vie à 14 ans. Fratrie : plusieurs enfants décédés à la naissance	I ?
26	FISCHER (1970)	F	3 mois	6 ans	14 ans							en vie à 14 ans. Vitiligo à 14 ans I frère mort à 6 ans (Moniliase pulm.)	3
27	FISCHER (1970)	F	+	+	+							mort à 6 ans (insuf. surrénale aiguë)	3
28	WINDORFER (1970)	M	5 ans	10 ans	10,5 ans				10 ans			en vie à 11 ans	I
29	DRURY (1970)	F	7 ans	16 ans	15 ans	23 ans	15 ans	22 ans			5 ans	décès à 23 ans. I frère, syndrome de malabsorption et insuf. surrénale	2
30	OLIN (1972)	F	15 ans	7 ans	20 ans			8 ans				en vie à 20 ans I soeur (M - HPP)	2
31	RAMEIS (1972)	M	10 ans	3,5 ans	11 ans							en vie à 19 ans	3

TABLEAU III (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
32	RAMEIS (I972)	F	3 ans	3 ans	6 ans	I6 ans						en vie à I8 ans	3
33	RAMEIS (I972)	F	3 mois	3 mois	I4 mois							en vie	3
34	RAMEIS (I972)	F	4,5 ans	4,5 ans	5,5 ans					7 ans		en vie à 8 ans	I
35	VAZQUEZ (I973)	F	I5 ans	I6,5 ans	I6,5 ans	I6 ans	I6,5 ans	I8 ans				en vie à 24 ans. Diabète chimique I soeur (M - HPP- Insuf. gonadique - Hashimoto)	2
36	MITSCHKE (I973)	F	7 ans	7 ans	7 ans		7 ans					décès à 7 ans I/2 (pneumonie) hépatite virale 5 ans I/2	I
37	CORVAGLIA (I973)	F	7 ans	7 ans	8,5 ans							en vie à I0 ans	2
38	CORVAGLIA (I973)	M	2 ans	2 ans	5 ans							en vie à 7 ans	2
39	DEL PRETE (I975)	F	+	+	+	+	+	+				en vie. Diabète chimique	I
40	CORTET (I975)	F	2,5 ans	2,5 ans	I8 ans	I8 ans		I9 ans	I9 ans			en vie à 2I ans	I

TABLEAU N° IV

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
41	THORPE (1929)	F	4,5 ans	4,5 ans							6 ans	décès à 7 ans (pneumopathie)	I
42	ROWNTREE (1931)	F	+		+			+				décès à 10 ans	I
43	SERVINGHAUS(1942)	F	4 ans	5 ans						+		en vie à 21 ans. Cataracte. Calcification intra-crânienne. Densité osseuse augmentée.	I
44	SUTPHIN (1943)	M	1 an	10 ans								en vie à 23 ans. Oedème papillaire et pression du LCR augmentée	3
45	SUTPHIN (1943)	F	3 ans	6 ans								décès à 14 ans. Laryngospasme	3
46	SUTPHIN (1943)	F	7 ans	7,5 ans								en vie à 8 ans	I
47	SUTPHIN (1943)	F	5 ans	6 ans								en vie à 6 ans	2
48	SUTPHIN (1943)	F		3 ans								en vie à 3 ans (soeur du cas précédent)	2
49	LEONARD (1946)	F		3 ans	10 ans		12 ans				10 ans	décès à 12 ans. Autopsie : parathyroïdes et surrénales atrophiques et fibreuses. Oedème papillaire et pression du LCR augmentée	I
50	GOTTA (1948)	M	9 ans	16 ans								en vie à 21 ans	I

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
5I	COLLINS-WILLIAMS (I950)	M	I8 mois	6,5 ans						5 ans		en vie à 23 ans. Oedème papillaire I frère (Moniliase - Addison)	2
52	BERLIN (I952)	F	+		+			+				décès	I
53	DIETRICH (I952)	M		I5 ans	I5 ans							décès	I
54	LEIFER (I953)	M		8,5 ans	20 ans					8 ans		en vie à 20 ans. Cataracte. Calcémie normalisée au début de l'insuf. surr.	I
55	SALVENSEN (I953)	F	+	+						+		I soeur (Hypoparathyroïdie)	2
56	WALSH (I953)		+	3 ans								décès I8 ans (Addison ?)	2
57	WALSH (I953)		+	2 ans				20 ans				en vie à 20 ans. Ataxie	2
58	Mac LEAN (I954)	M	2 ans	4,5 ans								en vie à II ans. Ptosis. Calcifications intra-crâniennes	I
59	HANSEN (I954)	F		I3 ans	I3 ans							en vie à I3 ans	I
60	REISNER (I955)	F		7 ans				I2 ans				en vie à I6 ans. Cataracte. Calcifications intra-crâniennes. Densité osseuse augmentée	I

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
61	FORBES (1956)	F		5 ans	6 ans							en vie à 8 ans 1/2	I
62	FORBES (1956)	F		1,5 an	12 ans						3 ans	décès à 14 ans	I
63	FORBES (1956)	F	2 ans	5 ans							3 ans	en vie à 5 ans	I
64	HARRISON (1956)	F	3,5 ans	4 ans						4 ans		en vie à 10 ans. Blépharo-spasme. Cataracte. Calcifications intra-crâniennes	I
65	PERLMUTTER(1956)	F		10 ans	27 ans		10 ans		+			décès à 30 ans (Tétanie). Autopsie : parathyroïdes et surrénales atrophiques Fibrose hépatique	I
66	HURWITZ (1956)	F		8 ans	+	17 ans		13 ans				en vie à 18 ans. Cataracte. Calcifications intra-crâniennes	I
67	SANO (1956)	F	+	6 ans								en vie à 6 ans. Cataracte. Ostéoporose parents cousins germains	I
68	DONOVAN (1957)	M	+	+						+			2
69	DI GEORGE (1957)	M		10,5 ans	8,5 ans					+		en vie à 11 ans	3
70	DI GEORGE (1957)	M	3 ans	6,5 ans						2 ans		en vie à 7 ans	3

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
7I	DI GEORGE (I957)	M			5 ans					4 ans		décès à 5 ans I/2 (Insuffisance surrénale aiguë)	3
72	JACKSON (I957)	F	+	+		I8 ans				30 ans		en vie à 30 ans	I
73	WILKINS (I957)	F	I an	5 ans				I2 ans				en vie à I3 ans	I
74	CARTER (I959)	F		3,5 ans	5,5 ans		6,5 ans		7 ans		4 ans	décès à 7 ans I/2 (Insuffisance surrénale aiguë). Autopsie : calcifications des tissus mous. Parathyroïdes, surrénales, thyroïde atrophiques. Cirrhose	I
75	CRAMBLETT (I959)	F	+		+							décès	2
76	CRAMBLETT (I959)	M	+		+							en vie	2
77	CHAPTAL (I959)	F	+	2 ans								en vie à 2 ans	I
78	CZCZEPANSKA(I959)	F		5 ans	4 ans		6 ans					décès à 6 ans	I
79	SVANE (I959)	F	+	7 ans				7 ans				en vie à 7 ans	I
80	WILLIAMS (I959)	F		6,5 ans	6,5 ans				8 ans	7 ans		décès à 8 ans	I

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
8I	CHAPTAL (I960)	F	2 ans	4 ans								en vie à 6 ans I/2	3
82	CHAPTAL (I960)	F	I mois	3,5 ans								en vie à 3 ans I/2	3
83	CHAPTAL (I960)	M	4 ans	IO ans								en vie à IO ans	3
84	PAPAZIAN (I960)	F	+	+			+						I
85	CLARKSON (I960)	M	+	6 ans						7 ans		en vie à 7 ans	I
86	MORSE (I96I)	F	I3 ans	I8 ans		I8 ans		I6 ans		I6 ans	I8 ans	en vie à I8 ans	5
87	MORSE (I96I)	M		8 ans	I3 ans			I3 ans		II ans	I3 ans	décès à I4 ans (Insuffisance surrénale aiguë)	5
88	MORSE (I96I)			I7 ans									5
89	MORSE (I96I)			I5 ans									5
90	MORSE (I96I)			I9 ans									5
9I	BUZDIGAN (I96I)	F	+	+									I

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
92	BUZDIGAN (I96I)	F	2 ans				3 ans	8 ans				en vie à 9 ans	2
93	BUZDIGAN (I96I)	M	3,5 ans	5 ans								décès à 6 ans I/2 (Addison ?)	2
94	WAGNER (I962)	F	7 ans	3 ans							+	en vie à II ans	I
95	GASS (I962)		+	5 ans								décès à I8 ans (cause indéterminée)	I
96	GASS (I962)		+	2 ans				7 ans				en vie à 8 ans	I
97	HALMOS (I962)	M	+	+				I2 ans		7 ans		en vie à I3 ans	I
98	HUNG (I963)	M			5 ans							décès à 6 ans (Insuffisance surrénale aiguë). I soeur (M - HPP - ISC)	3
99	HUNG (I963)	M			8 ans							décès à 8 ans (Insuffisance surrénale aiguë). I soeur (M - HPP - ISC)	3
I00	VISALORPI (I963)	F	5 ans	5,5 ans						5 ans		en vie à 6 ans	I
I0I	BIRK (I963)	M		+	I8 ans				I9 ans	5 ans		en vie à 23 ans	I
I02	BRAUN (I964)	M		8,5 ans	9 ans					2 ans		décès à II ans (Insuf. surrénale aiguë)	I

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
I03	KENNY (I964)	F	5 ans	5 ans								en vie à 9 ans I/2. I soeur (M - HPP - ISC)	2
I04	HIEKKALA (I965)	F	6 mois	4,5 ans								en vie à I0 ans 3 soeurs (M - HPP - ISC)	4
I05	SJOBERG (I966)	M	6 ans	I5 ans						I4 ans		en vie à I8 ans	2
I06	SJOBERG (I966)	F	I8 ans	2 ans		I4 ans						en vie à 25 ans	2
I07	SJOBERG (I966)	F	I3 ans	I2 ans				22 ans				en vie à 22 ans. Vitiligo	I
I08	SWEETNAM (I966)	F		7 ans	7 ans							en vie à 7 ans	2
I09	SWEETNAM (I966)	F		4,5 ans	5,5 ans							en vie à 6 ans	2
II0	ZUPPINGER (I966)	M	6 mois	4,5 ans				I3,5 ans		3,5 ans		en vie à I4 ans	I
III	WUEPPER (I967)	M	2 ans		I9 ans		I8 ans	I3,5 ans	I8 ans	7 ans	20 ans	en vie à 20 ans. Pathologie auto-immune familiale variée.	I
II2	JACKSON (I967)	M		7 ans	25 ans					30 ans		en vie à 3I ans	I
II3	GOLONKA (I968)	F		3	I7	I7						en vie à 20 ans	I

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
II4	IRVINE (1968)	F	+	+		+	+				+		I
II5	GREENBERG (1969)	F	9 mois	+									I
II6	QUICHAUD (1969)	F		IO mois								décès à 4 ans (crise de tétanie) I frère (M - HPP - ISC)	2
II7	PAPAZIAN (1969)	M	+	+								Granulome à candida	I
II8	FOZ (1970)	F		+	+							Parents consanguins	2
II9	FOZ (1970)	F	+		+							" "	2
I20	FISCHER (1970)	M	+									décès à 6 ans (Addison ?). Moniliase broncho-pulmonaire 2 soeurs (M - HPP - ISC)	3
I2I	MARIANI (1970)	F		6 ans	6 ans							en vie à 6 ans	2
I22	MARIANI (1970)	M		5 ans	8 ans							décès à 8 ans (crise de tétanie)	2
I23	LELONG (1970)		+	+								Hypercalciurie importante	2
I24	LELONG (1970)		+	+								" "	2
I25	CASTANIER (1970)	F	6 mois	7 ans								en vie à 7 ans I frère (Hypoparathyroïdie isolée)	2

TABLEAU N° IV (suite)

N° OBS.	AUTEUR	Sexe	candidose	hypo-parathyroïdie	insuffisance surrénale	insuffisance gonadique	thyréopathie	Biermer	cirrhose	diarrhée chronique	alopécie	EVOLUTION PARTICULARITES	Nb de cas par famille
I26	DRURY (I970)	M	+		+					7 ans	5 ans	décès à 7 ans (Insuf. surr. aiguë) I soeur (M - HPP - ISC)	2
I27	OLIN (I972)	F	II ans	4 ans								en vie à II ans I frère (M - HPP - ISC)	2
I28	FREY (I972)	M			I2 ans		I7 ans					en vie à I7 ans	2
I29	FREY (I972)	M	+		I5 ans							en vie à I6 ans	2
I30	STANKLER (I972)	F	I5 ans	I5 ans					5 ans	3 ans		en vie à I8 ans. Cataracte bilatérale à I7 ans	3
I3I	STANKLER (I972)	F	I an	I7 ans							I7 ans	en vie à I7 ans	3
I32	STANKLER (I972)	M	8 ans	I4 ans								comme ses deux soeurs, une tante maternelle : Biermer	3
I33	VAZQUEZ (I973)	F	I5 ans	I5 ans		I5,5 ans	I6,5 ans					en vie à I7 ans. Mère : Hashimoto I soeur (M - HPP - ISC)	2
I34	BREYNAERT (I973)	M	3 ans	7 ans								en vie à IO ans I/2. Cataracte bilatérale	2
I35	BREYNAERT (I973)	M	IO ans		I4 ans							en vie à I6 ans. Kératite bilatérale	2
I36	EDMONDS (I973)	F	I5 ans		I8 ans	I6 ans	I8 ans					en vie à I8 ans	I
I37	JEHANNE (I974)	F	7 ans	7 ans		I6 ans				I mois	I6 ans	en vie à I6 ans I/2. Cataracte sévère à I2 ans. Taux bas d'IgA	I

ANALYSE SEMIOLOGIQUE

I - LA TRIADE DE WHITAKER

I - LA MONILIASE

Premier élément que nous décrirons, la moniliase constitue dans la majorité des cas la manifestation initiale du syndrome. Des réactions allergiques à candida peuvent être à l'origine de troubles variés mais se sont essentiellement les signes cutanéo-muqueux et unguéaux qui retiennent l'attention (CHARLAS (46), BLIZZARD (30), SJOBERG (262), STANKLER (267), TOURAINE (275)).

I - CARACTERES GENERAUX

I° La moniliase est une affection provoquée par des levures du genre candida dont il existe un grand nombre d'espèces, mais le candida albicans est responsable, dans la plupart des cas, des manifestations pathologiques rencontrées. Le candida albicans existe à l'état saprophyte chez un grand nombre de sujets, dans le côlon, la cavité buccale et le tractus génital où il devient pathogène lorsqu'il se met à pulluler après rupture d'un équilibre biologique. Il provoque alors des infections aiguës, suraiguës ou chroniques de la peau, des muqueuses, et plus rarement des infections viscérales ou généralisées (CIVATTE, 54).

2° Fréquence

- sur les I37 observations de polyendocrinopathies juvéniles que nous avons colligées la moniliase est signalée IOI fois, ce qui représente une fréquence de 74 % des cas et ce qui en fait la manifestation la plus fréquente avec l'hypoparathyroïdie.

- Inversement, dans le cadre des candidoses de l'enfant avec manifestations endocriniennes, CHARLAS et PAUPE (50) estimaient en I967 que la fréquence de survenue d'une triade symptomatique de WHITAKER était de 29 % des cas.

3° L'âge de début de la candidose s'étage entre les premiers mois de la vie (3 mois dans les observations de FISCHER (95) et de RAMEIS (242)) et 2I ans dans l'observation de Mac MAHON (I82). Mais l'âge moyen de survenue se situe aux alentours de 5 ans I/2 (2 ans I/2 dans notre observation). Dans la grande majorité des cas la candidose est ainsi la première manifestation pathologique.

4° Tous les auteurs sont unanimes pour considérer la moniliase du syndrome "candidose-hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale" comme particulièrement tenace et résistante à la thérapeutique.

5° Plus particulièrement étudiée ici dans le cadre des polyendocrinopathies juvéniles, la moniliase, comme nous le reverrons, a également souvent été décrite en association, soit avec l'hypoparathyroïdie seule, soit avec l'insuffisance surrénale isolée, mais aussi avec d'autres affections, comme le rapportent BLIZZARD et GIBBS en I968 (30), à propos d'une revue de 44 malades (enfants et adultes) présentant une candidose chronique (tableau n° V).

- Les trois observations de SJOBERG (262) de candidose associée à une hypoparathyroïdie idiopathique sont particulièrement intéressantes, l'une étant associée à une anémie pernicieuse, les deux autres, concernant deux soeurs sont, l'une associée à une stéatorrhée, l'autre à une aménorrhée primaire. Dans les trois cas des anticorps anti-candida albicans sont retrouvés à des taux fortement positifs.

- De même, l'observation de ZUPPINGER (295) relate le cas d'un jeune garçon de I4 ans, ayant présenté une moniliase à 6 mois, une stéatorrhée à 3 ans I/2, une hypoparathyroïdie idiopathique à 4 ans I/2 et une anémie pernicieuse à I3 ans I/2.

- Enfin d'autres associations non endocriniennes ont été signalées : ainsi STANKLER (267) signale une anomalie des phanères dans 2/3 des cas de moniliase associée à une endocrinopathie, comme nous le reverrons.

	femmes	hommes	total
L'hypoparathyroïdie idiopathique	2I	5	26
Insuffisance surrénale idiopathique	9	5	I4
Anémie pernicieuse	7	0	7
Thyroïdite de HASHIMOTO	2	I	3
Alopécie	4	2	6
Cirrhose juvénile	3	0	3
Insuffisance ovarienne	3	0	3
Agénésie splénique	I	0	I

Associations pathologiques au cours de la moniliase (revue de 44 malades)

d'après BLIZZARD et GIBBS (30)

TABLEAU V

II - ETUDE CLINIQUE

L'analyse des observations colligées permet de décrire les principales manifestations cliniques de l'infestation chronique par le candida, observées au cours des polyendocrinopathies juvéniles :

I° Il s'agit surtout de candidoses superficielles

a) candidoses des muqueuses, ce sont les lésions les plus fréquentes et presque toujours les plus précoces

- le muguet buccal, type le plus banal de la candidose bucco-pharyngée, se rencontre essentiellement à un âge très précoce. Il se caractérise par un enduit crèmeux, blanchâtre, parfois pseudo-membraneux, qui s'étend en masses plus ou moins confluentes, sur la langue, la face internes des joues, le voile du palais, le pharynx. Il n'a pas été noté dans le cas de notre malade. Par contre,

- une perlèche mycosique récidivante a été observée à de nombreuses reprises. C'est en effet une manifestation très fréquemment rapportée dans les observations (60 % des cas). Elle peut être associée au muguet buccal ou être isolée. Toujours bilatérale, il s'agit le plus souvent d'un triangle à pointe commissurale, s'étendant plus ou moins loin sur la joue et parfois jusqu'à la pommette.

- Aucune candidose anale ou génitale n'a été décrite. Mais les recherches de candida par coproculture ou culture de prélèvement vaginal sont souvent positives comme dans le cas de notre malade.

b) candidose cutanée : elle est moins fréquemment rencontrée car l'épiderme corné de la peau est en principe peu favorable à la végétation des levures en raison de sa faible teneur en eau. La localisation cutanée des candidoses est donc consécutive à l'ensemencement d'un tégument modifié et fragilisé par un foyer muqueux voisin saprophytique ou pathologique. Les aspects cliniques décrits sont soit des eczémas des plis, soit des dyshydroses (RAMEIS (242), SJOBERG (262)). Notre malade a présenté de telles manifestations à l'âge de 2 ans I/2 : placards brunâtres, sales, érythémato-squameux au niveau du tronc, du cuir chevelu et des plis de flexion.

c) les levurides, réactions allergiques à distance des foyers de candidose, sont en soi beaucoup plus rares. Elles peuvent réaliser cliniquement deux aspects, soit une forme parakératosique soit une forme oedémateuse. BUZDYGAN (42) a décrit de telles lésions envahissant les mains, les pieds, le dos, le cuir chevelu, chez un malade présentant une hypoparathyroïdie, décédé à 6 ans I/2 d'une insuffisance surrénale aiguë et ayant une soeur présentant également une moniliase, associée à une hypothyroïdie et à une anémie mégaloblastique.

d) Le granulome à candida : PAPAZIAN (232) rapporte une telle forme de candidose, associée à une hypoparathyroïdie. Il se présente sous l'aspect d'un placard végétant ou verruqueux, recouvert de croûtes cornées, épaisses, adhérentes au granulome sous-jacent. Les lésions ont une tendance extensive et s'ensemmencent de proche en proche par petits éléments qui s'élargissent et se rejoignent plus ou moins en placards. Le pronostic du granulome à candida est sombre en raison de son évolution fatale vers une candidose viscérale plus ou moins généralisée (54, 275)

e) Le périonyxis à levures est, avec la perlèche, la manifestation la plus fréquemment rencontrée dans les observations colligées. L'aspect clinique réalisé est celui d'un bourrelet inflammatoire qui rougit et gonfle toute la zone péri-unguéale, douloureuse au toucher mais ne laissant exsuder pas pression qu'une minime lame de sérosité puriforme. L'évolution est chronique et amène, à la longue, un retentissement sur le fonctionnement de la matrice unguéale, réalisant une lésion complexe, dans laquelle le périonyxis demeure un élément à peu près constant.

L'onyxis à levures est signalé dans 3/4 des cas étudiés, les ongles des doigts, des mains étant touchés isolément dans la moitié des cas et les ongles des doigts et des orteils étant atteints simultanément dans I/4 des cas. Ces lésions sont d'une très grande ténacité.

2° Les candidoses viscérales sont, par contre, exceptionnelles :

a) candidoses digestives

SALVENSEN et BOE (253) ont mis en évidence du candida albicans dans les selles d'un malade présentant une stéatorrhée associée à l'hypoparathyroïdie. Dans notre observation, du candida a été retrouvé à plusieurs reprises lors de coprocultures mais il n'y avait pas de diarrhée chronique. Dans ces deux cas, il est donc difficile de parler de candidose digestive réalisant la classique entérite à levures avec des selles nombreuses, liquides, de couleur jaune ocre, parfois striées de sang, responsable chez l'enfant d'une altération de l'état général et surtout de déshydratation.

b) Candidoses broncho-pulmonaires

Seul CRAIG (64) signale dans sa deuxième observation, l'existence de candida albicans, isolé dans les sécrétions bronchiques obtenues par bronchoscopie. Rappelons surtout les observations de FISCHER (95) concernant deux soeurs qui présentent une triade de WHITAKER ; l'auteur signale que le frère de ces deux malades est décédé à l'âge de 6 ans d'une moniliase broncho-pulmonaire compliquant une candidose cutanée chronique.

c) Candidoses diverses

Nous citerons ici l'ulcère de cornée dont la nature mycosique a pu être suspectée dans l'observation de LEONARD (I67), ulcère recouvert d'une fausse membrane blanchâtre légèrement adhérente, ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, mais amélioré par le traitement anti-mycosique.

III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Dans la plupart des cas le diagnostic de moniliase repose sur les données du laboratoire (77).

La recherche du candida au niveau des lésions comprend d'abord :

- l'examen direct des produits de grattage : à l'examen microscopique, les candida apparaissent sous la forme de levures, petites cellules isolées de 3 à 4 µ , ovales, bourgeonnantes, à paroi mince, accompagnées ou non de filaments mycéliens. La présence de filaments et de levures bourgeonnantes prend une signification pathologique lorsque les éléments fongiques s'observent d'une façon exclusive et prédominent par rapport à la flore microbienne ou lorsqu'il existe plusieurs éléments fongiques par champ microscopique même en présence d'une flore microbienne abondante. La recherche de candida dans les squames cutanées ou dans les ongles traités par la potasse est souvent difficile. Cet examen peut être négatif à plusieurs reprises, comme dans l'observation de PAPADATOS (22I) et rend alors nécessaire :

- la culture sur milieu de Sabouraud, modifié par Langeron qu'il est nécessaire de complèter par des ensemmencements sur milieux liquides et sur milieux spéciaux pour identifier la levure. L'existence, d'une façon exclusive, ou prédominante, d'un grand nombre de candida dans les lésions prend, en général, une signification pathologique quel que soit le lieu du prélèvement et l'espèce isolée.

- Le diagnostic immunologique comprend : les tests de sensibilité cutanée aux antigènes de candida albicans, les réactions sérologiques d'agglutination, de fixation du complément et de précipitation et les réactions d'immunofluorescence.

I° La réponse à l'IDR à la candidine est positive chez une forte proportion d'individus sains, et à l'inverse, une infection à candida albicans peut ne pas s'accompagner d'une allergie cutanée. Cette réaction n'a donc pas de valeur diagnostique. Par contre, la fréquence des réactions négatives constatée dans les observations étudiées (25 fois sur 38) plaide en faveur d'un déficit immunitaire, peut-être responsable de l'infection chronique.

2° Les réactions sérologiques

. Les agglutinines anti-candida ont fait l'objet de nombreuses études et, suivant les auteurs, les sujets normaux agglutinent les levures de candida albicans dans des proportions variant de 22 à 89 %. Des titres élevés s'observent au cours des infections cliniquement apparentes. D'après certains auteurs, seuls les hauts titres d'anticorps ont une signification. RIMBAUD, BASTIDE et RIOUX (245) relèvent la présence d'agglutinines anti-candida albicans chez 48 % des sujets sains, chez 52 % des sujets divers et chez 74 % des sujets atteints de candidose chronique. Pour SJOBERG (262), les anticorps existent dans 20 à 60 % de la population normale et chez 75 % des patients atteints de moniliase.

Dans les observations de polyendocrinopathies juvéniles étudiées, ces anticorps n'ont été qu'assez rarement recherchés. Nous avons relevé une réponse positive I2 fois sur 20 recherches. Dans les trois observations de SJOBERG, le taux d'anti-corps anti-candida albicans est anormalement élevé : I/240 ème - I/480 ème et I/I20 ème.

. La réaction de fixation du complément semble avoir plus de valeur que l'agglutination. RIMBAUD et coll. (245) trouvent des anticorps fixant le complément chez 3 % des sujets sains et chez 62 % des malades atteints de candidose chronique. En ce qui concerne les observations que nous avons étudiées, nous relevons 8 réponses positives sur II recherches.

. Les précipitines : les récentes techniques d'immuno-diffusion et d'immunoélectrophorèse ont trouvé une application à l'étude des anticorps précipitants dans les candidoses humaines. La présence de précipitines anti-candida est signalée dans les observations de JEHANNE (I50) et de BREYNAERT (35).

3° Les réactions d'immunofluorescence, de pratique plus récente, sont les plus spécifiques. Elles sont positives dans les quelques observations où elles ont été recherchées (positive à I/320 dans l'observation de JEHANNE et à I/IOO dans l'observation de BREYNAERT).

II - L'HYPOPARATHYROIDIE

Précédée en moyenne de 2 ans par la candidose, l'hypoparathyroïdie réalise l'atteinte endocrinienne la plus précoce et constitue l'élément de base du syndrome polyglandulaire. Survenant à distance des autres atteintes, elle revêt une sémiologie assez pure, ne se distinguant en rien du tableau classique de l'hypoparathyroïdie idiopathique de l'enfant.

I - HISTORIQUE - DEFINITION

C'est à BEUMER et FALKENHEIM en 1926 (22) que revient la première description de l'hypoparathyroïdie idiopathique. En 1936, DRAKE et coll. rapportent 14 cas dont 6 personnels et en définissent les critères :

- calcémie abaissée, inférieure à 70 mg/l
- phosphatémie élevée, supérieure à 60 mg/l
- existence d'une tétanie chronique ou de convulsions
- absence d'insuffisance rénale.

II - CARACTERES GENERAUX

1° Fréquence : l'hypoparathyroïdie idiopathique reste dans son ensemble une affection rare

- DUC (81) dans sa thèse, en 1960, en collige 85 cas dont 12 avant 2 ans, 57 avant 16 ans et 28 seulement après 16 ans.

- J. ST MARTIN et J. PAUPE (252), dans leur revue générale de I967, écrivent que le nombre de cas rapportés dans la littérature ne semble pas dépasser 200.

- G. FANCONI (88) en I969 admet ce chiffre de 200 pour évaluer approximativement le nombre de cas d'hypoparathyroïdie idiopathique isolée, réellement observés (en tenant compte des cas non publiés).

- MARIANI et coll. (I84) en colligent I50 cas en I970.

- CORVAGLIA en I973 (63) n'estime qu'à environ une centaine de cas cette affection, la moitié seulement dans l'enfance, dont 44 cas familiaux intéressant I6 familles.

- TOURSEL (276) estime à I50 à 200 cas mondiaux les observations publiées en I975, d'hypoparathyroïdie vraie de l'enfant.

Par rapport à l'ensemble des cas publiés, la fréquence de survenue de l'hypoparathyroïdie chronique dans le cadre d'une polyendocrinopathie paraît particulièrement importante :

- sur I04 observations d'hypoparathyroïdie chronique, CHAPTAL et coll. en I959 (48 et 49), relèvent dans 22 observations, soit 20 % des cas, la triade plus ou moins dissociée des trois manifestations (moniliase-hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale) ; il note dans I0 cas une hypoparathyroïdie et une candidose, dans 4 cas une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale et dans 8 cas une triade au complet.

- sur 38 cas de candidose avec manifestations endocriniennes recencés par CHARLAS et PAUPE en I967 (50), l'hypoparathyroïdie existe dans 3I cas (4/5 des cas), l'insuffisance surrénale dans I6 cas (I cas sur 2), l'association des deux dans onze cas (I cas sur 3).

- en ce qui concerne les observations d'atteintes polyendocriniennes juvéniles que nous avons colligées, l'hypoparathyroïdie est retrouvée II9 fois sur I37 observations (soit dans 87 % des cas).

2° Répartition selon le sexe : les filles sont deux fois plus atteintes que les garçons. Nous relevons en effet 73 filles pour 34 garçons.

3° Age de survenue des signes initiaux

L'âge d'apparition des premiers signes se situe, dans la grande majorité des cas entre 2 et IO ans avec un âge moyen de survenue calculé à 7 ans I/2 soit deux ans après l'apparition de la moniliase. Des exceptions sont cependant possible, tels que les cas de LEIFER (I64), de HETZEL (I29), Mc MAHON (I82), OLIN (2I8) dans lesquels la moniliase n'est découverte que secondairement ; l'hypoparathyroïdie apparaissant alors comme la manifestation initiale du syndrome.

4° Incidence familiale

Cette incidence est beaucoup plus évidente dans les observations étudiées et, d'une façon générale, dans l'hypoparathyroïdie de l'enfant que dans les cas survenant chez l'adulte (8, 49). GERLOCZI et coll. en I967 (III) en ont étudié deux cas très précis (dans une famille où un garçon présenta entre I2 et I6 ans une tétanie idiopathique, d'autres membres présentaient des syndromes frustres d'hypoparathyroïdie. Dans une autre famille on a trouvé des signes d'insuffisance parathyroïdienne chez deux soeurs et chez la mère de la malade).

LELONG et coll. en I968 (I66) colligent I3 cas d'hypoparathyroïdie familiale en insistant sur la fréquence, dans le cadre de ces formes familiales, de leur association, chez l'enfant, à une candidose chronique ou à une insuffisance surrénale. Ces auteurs en relatent minutieusement deux cas accompagnés d'une hypercalciurie importante et persistante. Les observations ultérieures confirment cette impression de plus grande incidence familiale lorsque l'hypoparathyroïdie survient dans le cadre du syndrome infantile.

III - ETUDE CLINIQUE

L'analyse sémiologique de 97 observations d'hypoparathyroïdie idiopathique, parmi les II9 colligées dans les tableaux n° III et IV permet de résumer le tableau clinique de l'hypoparathyroïdie dans le cadre des polyendocrinopathies infantiles. Ce tableau clinique ne diffère pas de celui que l'on connaît de l'hypoparathyroïdie idiopathique isolée de l'enfant (I, 9, 8I, I97, 223, 253, 276).

I° Les signes révélateurs sont toujours des manifestations paroxystiques

- qu'il s'agisse de convulsions (3I fois sur 97) de tout type : tonico-cloniques, généralisées ou localisées, non influencées par les anti-épileptiques et cédant après l'injection d'un sel de calcium. C'est toujours le dosage systématique de la calcémie qui a permis de les rattacher à leur étiologie. Des convulsions sont notées essentiellement dans les observations où l'hypoparathyroïdie a eu un début très précoce (CRAIG (64), KUNIN (I58), RAMEIS (242), CORVAGLIA (63)...).

Dans le cas de notre malade, les crises présentées ont toujours été des crises toniques généralisées sans phase clonique mais avec perte de connaissance.

- La crise de tétanie (48 fois sur 97) est le fait de l'enfant plus grand

. annoncée par des fourmillements des extrêmités, vite accompagnée d'angoisse; les contractures débutent le plus souvent aux extrêmités par une sensation de raideur, elles peuvent s'étendre selon une progression centripète, réalisant le plus souvent un "spasme carpo-pédal" (KENNY (I54), CRAIG (64), HIEKKALA (I3I), QUICHAUD (239), VAZQUEZ (284)...)

Ces contractures sont irréductibles, peu douloureuses mais pénibles entraînant une sensation de panique avec souvent pleurs, agitation, polypnée (qui prolonge la crise par alcalose), parfois troubles vasomoteurs. Elles sont, dans la majorité des cas, bilatérales, cependant de rares crises hémicorporelles ont été décrites (MITSCHKE, I93). La crise dure habituellement quelques minutes et se termine assez brusquement, le plus souvent sans perte de connaissance. Elle peut être plus prolongée.

. Les muscles lisses sont parfois intéressés isolément : laryngospasme avec dyspnée inspiratoire (SUTPHIN, 27I), pouvant revêtir tous les types depuis le simple "stridor" (CHAPTAL (49), SANO (obs. n° 67)) jusqu'à l'apnée brutale et mortelle en quelques secondes (SALVENSEN, 253).

. Certains accès tétaniques revêtent une allure plus particulière avec manifestations épileptiformes et perte de connaissance (JEHANNE, I50) ou troubles du tonus isolés (QUICHAUD, 239).

2° La symptomatologie intercritique

a) Les signes subjectifs

Entre les crises, la symptomatologie neurologique reste ordinairement pauvre. Les enfants accusent tout au plus quelques paresthésies ou des crampes intermittentes. Par contre, ils ont souvent un comportement psychique particulier, le plus souvent émotifs, instables, anxieux, irritables, colèreux. Ce fut le cas de notre jeune malade chez laquelle les parents notaient déjà un comportement anormal à l'âge de I8 mois.

b) Les signes objectifs

L'état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire persiste entre les crises, cette tétanie latente est mise en évidence dans la majorité des observations par la recherche des signes classiquement décrits :

. hyper-réflectivité ostéo-tendineuse

. signe de Chvostek pratiquement constant ; il persiste souvent sous traitement et après normalisation de la calcémie.

. signe de Trousseau nécessitant parfois une sensibilisation par une épreuve d'hyperpnée,

. signe de Lust, de Weiss, d'Escherich.

3° Les manifestations chroniques sont d'autant plus fréquemment signalées lors de l'examen que l'hypoparathyroïdie est ancienne.

a) Les manifestations ophtalmologiques

- exceptionnellement est noté un ptosis (Mc LEAN (I8I), CHAPTAL (49))

- plus fréquemment une photophobie avec rougeur conjonctivale (LEONARD (I69), PAPADATOS (22I), HARRISSON (I27), WAGNER (286), BREYNAERT, obs. I et 2 (35)). Cette photophobie et le larmoyement sont souvent le fait d'une kérato-conjonctivite comme l'ont décrit EMERSON (87) et GASS (I06) qui, sur une série de 23 hypoparathyroïdies la retrouvent dans 50 % des cas ; ce dernier auteur pense en outre que cette lésion a un prédilection pour les sujets qui présentent une insuffisance surrénale associée.

- La cataracte est signalée dans I5 % des observations étudiées. L'opacité du cristallin est alors précoce, bilatérale, et débute à la périphérie. L'aspect typique de cataracte "endocrinienne" à la lampe à fente n'est décrit que dans les quelques observations où l'atteinte cristallinienne est très précoce (CHAPTAL (49), SALVENSEN (253)), opacités cristalliniennes en soucoupe, radiaires, poussièreuses, ponctuées ou floconneuses, de topographie très précise (zones sous-capsulaires ou postérieures, épargnant le noyau central du cristallin et n'intéressant même que les sutures de l'Y dans le cas de notre malade). Il ne semble, par contre, pas exister de paralléllisme étroit entre la précocité d'apparition de celle-ci et l'importance de l'hypocalcémie.

- Beaucoup plus tardive est la constatation, à l'examen du fond d'oeil d'un oedème, voire d'une stase papillaire avec augmentation de la pression du LCR. Nous la retrouvons 8 fois dans nos observations, l'évolution en étant imprévisible : rapidement résolutive en deux mois (COLLINS-WILLIAMS, 59) ou bien persistant plusieurs années (STEINBERG, 268), et dans deux cas régressive sous l'effet du traitement de l'hypoparathyroïdie (SUTPHIN (271), LEONARD (169)).

b) Les manifestations trophiques confèrent classiquement à l'hypoparathyroïdie idiopathique de l'enfant une certaine originalité parmi les autres causes d'hypocalcémie (15, 132, 133). Elles sont notées dans nos observations dans plus de 50 % des cas.

- La peau est sèche, fine et desquamante

- les ongles sont épaissis, striés ou fendillés, fragiles, parfois le siège de leuconychies ; à leur niveau les surinfections mycosiques sont très fréquentes, comme nous l'avons vu. Les lésions unguéales de l'hypoparathyroïdie touchent l'ensemble des ongles alors que le périonyxis à levures serait localisé à certains doigts seulement (SUTPHIN, 271)

- Selon l'âge d'apparition de la maladie, on observe une aplasie ou hypoplasie de certaines dents mais dans tous les cas des anomalies plus ou moins importantes sont notées :

. au minimum, émail dépoli et strié transversalement

. mais il existe le plus souvent d'importantes lésions de la dentine : les dents sont friables et se cassent, les bords sont crénelés et coupants. De nombreuses caries sont toujours notées.

Dans le cas de notre malade, les premières dents étaient toutes cariées et la seconde denture est très altérée (multiples caries du collet et nombreuses dents cassées).

c) Les troubles psychiques

En dehors des troubles du comportement déjà notés, il faut signaler la fréquence d'un certain degré de débilité légère, noté après une longue évolution dans les formes à début précoce. A I9 ans, le quotient intellectuel global de notre malade est à 70.

IV - TABLEAU PARACLINIQUE

I° Le bilan biologique statique est dans la majorité des observations tout-à-fait caractéristique :

- en ce qui concerne les constantes plasmatiques

. la calcémie est franchement abaissée, toujours inférieure à 70 mg/l (62 fois sur 97 observations) et au-dessous de 50 mg dans 28 observations. Dans notre cas, la calcémie initiale était à 33 mg/l.

. la phosphatémie : par rapport aux chiffres normaux de FRANCOIS (IOI) : 55 mg/l dans la première année, 50 mg/l de un an à IO ans, 47 mg/l de IO ans à I5 ans et 40 mg/l de I5 ans à I8 ans, il existe constamment dans les observations rapportées, une hyperphosphatémie, toujours supérieure à 60 mg/l et très souvent supérieure à 70 mg/l (58 fois sur les 97 observations étudiées). Elle était initialement à 92 mg/l dans notre observation.

. Les phosphatases alcalines, théoriquement basses dans l'hypoparathyroïdie (278), sont le plus souvent notées à des taux normaux

. La notion d'une hypomagnésémie a déjà été plusieurs fois signalée dans l'hypoparathyroïdie (LIEVRE, NAYRAC cités par LINQUETTE, I72) Celle-ci n'est notée ici que dans l'observation de CHAPTAL (49). Dans les autres cas, la magnésémie apparaît normale.

. Il en est de même de l'hyperuricémie parfois décrite dans l'hypoparathyroïdie (DUBIN, 80)

. Enfin, une baisse de l'hydroxyprolinurie est notée trois fois ainsi qu'une hypocitratémie dans l'observation de HARRISON (I27).

- dans les urines :

. la calciurie est toujours très abaissée : elle est le plus souvent notée inférieure à I,5 mg/kilo et par jour, et quelques fois nulle (Normes ∿ 3 mg/kilo/jour). Un seul cas d'hypercalciurie a été rapporté (observations familiales de LELONG, I66).

. la phosphaturie est également toujours basse mais les résultats sont souvent d'interprêtation délicate en fonction du régime alimentaire. De plus, il existe d'importantes variations d'un jour à l'autre et l'étude de la phosphaturie implique au minimum 3 jours de collecte des urines. Chez l'enfant normal, elle est en moyenne, avec un régime standard, de 20 à 35 mg/kilo/jour (90, IOI). Dans les observations étudiées elle est pratiquement toujours inférieure à 20 mg.

2° L'exploration dynamique, basée sur l'étude du rôle physiologique de la parathormone au niveau du rein où elle agit sur la réabsorption tubulaire en entraînant une hypocalciurie et surtout une hyperphosphaturie, a souvent été pratiquée :

a) l'étude de la clearance phosphorée, lorsqu'elle est rapportée, a montré des valeurs basses, variant entre I,5 ml et 8,2 ml/mn avec une moyenne se situant aux alentours de 4,5 ml sur 20 observations. Les valeurs normales varient légèrement selon les auteurs. Francois (IOI) donne un taux moyen de II,5 ml/mn avec des extrêmes allant de 2 à 27,9 ml. Cet auteur notait, en I965, sur une série d'hypoparathyroïdiens une clearance du phosphore pouvant varier selon les cas de I,4 à 5,5 ml/mn avec une moyenne de 3,I ml.

b) Les épreuves de stimulation par perfusion phosphorée ou par l'EDTA disodique, n'ont été pratiquées que de façon exceptionnelle . Elles paraissent inutiles lorsque les anomalies du bilan statique sont franches.

c) Par contre, l'exploration de l'effecteur rénal par le test à la parathormone d'ELLSWORTH-HOWARD est notée dans de nombreuses observations. Ce test, dont le principe consiste à apprécier les variations de la phosphaturie à la suite de l'injection d'un extrait parathyroïdien, a été pratiqué suivant des protocoles assez variables selon les auteurs, protocoles se rapprochant

- soit de celui proposé par PAUPE (223) : régime hypophosphaté pendant 4 à 5 jours, dosage de la phosphaturie les deux jours avant l'injection puis injection intra-musculaire quotidienne de 500 unités-Collip par m2, d'extraits parathyroïdiens pendant 3 jours et dosage de la phosphaturie pendant les 3 jours du traitement

- soit de celui proposé par FRANCOIS (IOI) qui étudie à la fois l'action de la parathormone sur la phosphaturie et sur la calcémie en deux épreuves :

. dans une Ière épreuve, un régime pauvre en phosphore (300 mg/jour), une période témoin de 2 jours avant l'épreuve, l'emploi d'une parathormone testée auparavant chez un animal parathyroïdectomisé ou chez un témoin, injection intra-musculaire de parathormone à la dose de 300 unités de parathormone Lilly (soit 500 unités par m2) ; puis étude de la phosphaturie et du pouvoir de réabsorption du phosphore sur les urines recueillies par périodes de 3 heures, les jours témoins et le jour de l'épreuve

. dans une 2ème épreuve, régime alimentaire normal, périodes témoins de 5 jours avant l'épreuve, et de IO jours après l'épreuve, injection quotidienne de 400 unités par m2 de parathormone pendant

7 jours, avec étude des taux sanguins et de l'excrétion urinaire du calcium, phosphore et de la créatinine avec détermination du pouvoir de réabsorption du phosphore (PRP).

Les résultats théoriques de ces épreuves sont les suivants :

. normalement, augmentation de la phosphaturie et diminution du PRP

. dans l'hypoparathyroïdie, augmentation très importante de la phosphaturie (supérieure à 100 %) et diminution du PRP, augmentation de la calcémie et diminution de la phosphorémie

. dans la pseudo-hypoparathyroïdie, l'épreuve n'entraîne aucune modification.

En fait, comme le reflète l'analyse des différentes épreuves à la parathormone rapportées dans les observations, ce test est de réalisation difficile, infidèle et les résultats obtenus sont souvent contradictoires. Il n'a de valeur que s'il est franchement positif, permettant d'affirmer l'hypoparathyroïdie vraie. Ce fut le cas dans notre observation où le test a été pratiqué à de nombreuses reprises, en raison de l'aspect morphologique de la malade pouvant faire discuter une pseudo-hypoparathyroïdie, d'abord selon les modalités de PAUPE (voir schémas n° I et 2, p. 7) puis selon celles de FRANCOIS (p. 8).

3° Les signes électriques

a) Les examens électromyographiques sont de réalisation souvent difficile chez l'enfant. Les épreuves de stimulation n'ont, pour cette raison, pratiquement jamais été réalisées. L'enregistrement électromyographique des potentiels électriques émis par les fibres musculaires à l'état de repos "théorique" a, par contre, été pratiqué dans un certain nombre d'observations du grand enfant. Il est alors noté une activité répétitive avec survenue de salves de 2, 3 ou plusieurs éléments identiques

(doublets, multiplets) caractérisant la tétanie. Ces anomalies sont presque toujours présentes ou apparaissent lors de la pose d'un garrot ou lors d'une épreuve d'hyperpnée.

b) L'examen électro-encéphalographique semble au contraire avoir été un examen de pratique systématique dans le cadre des convulsions ou de la tétanie de l'enfant. Les anomalies y sont très fréquentes et dépendraient, semble-t-il, plus de l'ancienneté de l'hypoparathyroïdie que de l'importance de l'hypocalcémie au moment de l'examen (TOURSEL, 276). Il s'agit :

- soit d'une hypersensibilité à l'hyperpnée (avec onde téta, delta ou dysrythmies lentes...) mais le tracé de base reste normal sans hypersensibilité à la stimulation lumineuse intermittente (observations de CORVAGLIA (63), PERLMUTTER (227), WINDORFER (291)...)

- soit, et c'est le cas le plus fréquemment retrouvé, il existe des anomalies du tracé de base, identiques à celles qui viennent d'être décrites : (obs. de QUICHAUD (239), obs. de HETZEL (129) de JEHANNE (150), de RAMEIS (242), de BREYNAERT (35)...)

- soit, enfin, anomalies comitiales franches, à type de polypointe-ondes (obs. de SUTPHIN (271), de CASTANIER (46)...). Mais ces troubles de l'encéphalogramme n'ont en eux rien de spécifique de l'hypoparathyroïdie.

c) L'électro-cardiogramme donne dans tous les cas un reflet de l'hypocalcémie : ondes T positives et symétriques et surtout allongement de l'espace QT avec un rapport RT/RR supérieur ou égal à 0,5.

MICHAUD et coll. (191) ont montré une corrélation significative entre le taux de calcium sérique et la durée du segment QT. Dans une observation d'hypoparathyroïdie, à la fin d'une perfusion d'EDTA, la calcémie étant à 22 mg/l, le segment QT est égal à 0,525 ; puis lors d'une

perfusion calcique, la calcémie montant à 36 mg/l, le segment QT devient égal à 0,458 ; à la fin de la perfusion de calcium, la calcémie étant à 66 mg/l, le segment QT est égal à 0,271.

Ceci apparaît clairement dans notre observation où le segment QT n'est qu'à 0,20 lors de l'hospitalisation de février 1972 alors même qu'il existe une hypercalcémie à 140 mg/l. Deux mois plus tard on le trouve à 0,40 à l'occasion d'une poussée d'hypocalcémie à 60 mg/l.

4° Les signes radiologiques sont assez rarement étudiés

Seules des calcifications intra-crâniennes sont parfois notées (dans 15 observations). Elles réalisent l'entité radiologique des syndromes de FAHR se définissant par les caractères suivants :

- faible tonalité volontiers symétrique
- siège : noyaux gris centraux ou plexus choroïde, parfois noyaux rouges et locus niger, rarement substance réticulée, substance grise du cervelet, voire cortex cérébral.

Elles semblent plus fréquentes dans les formes évoluant depuis plusieurs années, et lorsqu'il existe une débilité mentale ou des troubles caractériels.

LEONARD (167) pense en effet que ces calcifications intra-crâniennes pourraient expliquer le retard mental de certains sujets.

CARTER (45) rapporte dans son observation, comportant une hypoparathyroïdie associée à une maladie d'ADDISON et une hypothyroïdie, des calcifications des tissus mous, disséminées dans tout l'organisme (membres supérieurs, poumons, estomac) mais épargnant les tubules rénaux.

PERLMUTTER (227) note enfin un épaississement de la lamina dura, SERVINGHAUS (256) et REISNER (244), une augmentation générale de la densité osseuse.

III - L'INSUFFISANCE SURRENALE CHRONIQUE

Dernier élément de la triade décrite par WHITAKER, l'insuffisance surrénale "idiopathique" survient presque toujours quelques années après les premières manifestations de l'hypoparathyroïdie. Son étude sémiologique dans les observations de polyendocrinopathies juvéniles que nous avons recensées permet de retracer un tableau clinique général assez semblable à celui décrit dans l'insuffisance surrénale chronique idiopathique de l'enfant (5I, 99, 274) mais se particularisant le plus souvent par son mode de révélation.

I - HISTORIQUE

La tuberculose des glandes surrnéales représentait, avant I930, l'étiologie la plus commune des insuffisances surrénales chroniques (ADDISON, I855), (NERUP, 2I6). Puis, durant les 25 années suivantes, de nombreux auteurs (BLOODWORTH I954, SNELL I934, THORN I942, WELLS I937) cités par NERUP, constatent que les cas d'insuffisance surrénale "idiopathique" sont en proportion croissante. Plus récemment, IRVINE (I47), NERUP (2I5, 2I6) rapportent des statistiques où la "rétraction corticale" apparaît comme l'étiologie prédominante, tout au moins dans les pays anglo-saxons. Simultanément il est signalé que l'insuffisance surrénale "idiopathique" survient avec une plus grande fréquence en association avec d'autres affections telles que le diabète sucré, les maladies thyroïdiennes, l'anémie pernicieuse, l'insuffisance gonadique et l'hypoparathyroïdie idiopathique (IRVINE (I47), TURKINGTON (28I)).

II - CARACTERES GENERAUX

I° Fréquence

Pour donner tout d'abord une idée de la fréquence relative de survenue de l'insuffisance surrénale idiopathique dans la population générale, nous citerons la revue générale de LINQUETTE (I7I) qui dénombre en I972, 362 cas d'insuffisance cortico-surrénale idiopathique (tableau n° VI). Il s'agit dans la grande majorité des cas d'observations d'adultes.

AUTEURS	ANNEES	NOMBRE DE CAS
ANDERSON	I957	I0
MEAD	I962	I
BLIZZARD	I963-I968	II8
IRVINE	I963-I968	I5
CARPENTER	I965	I5
KUANG	I965	I
GOUDIE	I966	35
NERUP	I966	48
TURKINGTON	I967	32
MORNEX & POUSSET	I967-I97I	I5
ANDRATA	I968	45
WUEPPER	I968	22
SOYEZ	I969	4
MOULIAS	I970	I3

Revue Générale des Insuffisances Surrénales Idiopathiques

LINQUETTE (I972)

TABLEAU N° VI

L'auteur constate dans cette étude que le nombre grandissant de maladies d'ADDISON idiopathiques dépasse effectivement celui des ADDISON tuberculeux, dans la plupart des publications anglo-saxones. En France, par contre, MORNEX & POUSSET (200, 202, 203) ne peuvent opposer que I5 cas d'insuffisance idiopathique à 4I cas d'origine tuberculeuse dans leur statistique personnelle. Ils font à cette occasion une revue générale des étiologies des insuffisances surrénales chroniques rapportées dans la littérature en précisant que les fréquences absolues et relatives sont sans doute sous-estimées (observations non publiées, cas considérés "par habitude" comme tuberculeux).

AUTEURS	Nb de cas	TUBERCULOSE	RETRACTION CORTICALE
GUTTMANN (I930)	586	68 %	I6 %
DUFFIN (I943)	I7	-	4I %
THORN (I95I)	-	50 %	50 %
DE GENNES (I952)	I50	95 %	0,66 % (I/I50)
BRICAIRE (I962)	I30	78,4 %	-
BATZENSCHLAGER (I965)	69	22,2 %	3 %
GOUDIE (I966)	63	42,8 %	55,5 %
NERUP (I966)	70	I0 %	68 %
IRVINE (I967)	5I	3I,3 %	68,7 %
BIGAZZI (I968)	50	I0 %	90 %
MORNEX & POUSSET (I969)	5I	60 %	2I %

Etiologie de l'Insuffisance surrénale chronique

MORNEX & POUSSET (I970)

TABLEAU N° VII

De toutes façons, il semble bien actuellement que l'insuffisance surrénale par "rétraction corticale" représente l'un des principaux groupes étiologiques des insuffisances surrénales chroniques. La statistique récente de NERUP (2I6) à propos de IO8 cas est particulièrement éloquente, mettant en évidence dans cette large série 7I cas d'insuffisance surrénale idiopathique, soit 66 % des cas, et I9 maladies d'ADDISON tuberculeuses, soit I7 % des cas avec I8 cas où l'étiologie reste indéterminée.

Si nous considérons maintenant, dans le cadre général de l'insuffisance surrénale chronique, la fréquence des affections endocriniennes et extra-endocriniennes associées, celle-ci apparaît très importante dans l'insuffisance surrénale par "rétraction corticale" et pratiquement nulle lorsqu'il s'agit d'une maladie d'ADDISON tuberculeuse :

- la fréquence des associations intéresse la moitié des malades de TURKINGTON (I967, 28I)

- 5I cas parmi les II8 rapportés par BLIZZARD (I967, 29)

- 28 fois sur les 7I cas d'insuffisance surrénale idiopathique rapportés par NERUP (2I6), alors que parmi les I9 cas d'ADDISON tuberculeux, il n'est noté qu'une seule association (I cas de diabète sucré). Les 28 associations se répartissent, quant à elles, respectivement en I3 cas de diabète sucré (I8 %), 7 cas d'hyperthyroïdie (IO %), 5 cas de myxoedème ou de thyroïdite de HASHIMOTO (7 %), I3 cas de goître simple (I8 %), 2 cas d'anémie pernicieuse (2 %) et enfin 8 cas d'insuffisance gonadique (II %). Mais en dehors d'un cas observé à l'âge de I5 ans, il s'agit essentiellement dans cette statistique d'observations d'adultes.

En ce qui concerne les cas d'endocrinopathies juvéniles que nous avons colligés, l'insuffisance surrénale chronique est retrouvée 77 fois sur les I37 observations. Dans la triade symptomatique de WHITAKER, l'insuffisance surrénale apparaît donc comme l'élément le moins constant : 56 % des cas.

2° Répartition selon le sexe

Dans sa statistique, NERUP (2I6) retrouve 3 filles atteintes d'insuffisance cortico-surrénale idiopathique pour 2 garçons (proportion inverse d'ailleurs en ce qui concerne les cas d'insuffisance surrénale tuberculeuse). Dans les observations que nous avons étudiées, nous relevons une insuffisance surrénale chez 45 filles et chez 29 garçons.

3° Age de survenue des premières manifestations de l'insuffisance surrénale chronique

Nous pouvons constater que dans la triade symptomatique de base, l'insuffisance surrénale apparaît comme l'élément le plus tardif, survenant en général entre 6 et 2I ans avec les chiffres extrêmes suivants : I4 mois dans l'observation de RAMEIS (242) et 3 ans I/2 dans l'observation de CABOT, 25 ans dans l'observation de GASS (I06) et 27 ans dans celle de PERLMUTTER (227).

L'âge moyen de survenue est calculé à I3 ans, soit 5 ans I/2 après l'apparition de l'hypoparathyroïdie. Dans un certain nombre de cas toutefois les deux atteintes endocriniennes apparaissent simultanément (CRAIG (64), WHITAKER (288), PAPADATOS (22I), VAZQUEZ (284), MITSCHKE (I93)). La précession de l'insuffisance surrénale sur l'hypoparathyroïdie est exceptionnelle : retrouvée uniquement dans le cas de PEILLON (226), dans celui de DRURY (78) et peut-être dans le cas de QUICHAUD (239).

4° Incidence familiale

En dehors du cadre des polyendocrinopathies juvéniles, le caractère familial de la maladie d'ADDISON idiopathique a déjà été signalé à plusieurs reprises :

- en 1960, FOURNIER (99) collige dans sa thèse 25 familles dans lesquelles plusieurs cas de maladie d'ADDISON ont été observés. Il s'agit alors de formes à début précoce puisque 4 fois seulement le diagnostic fut porté après 30 ans.

- WUEPPER en 1969 (293), étudiant 13 familles d'Addisonniens idiopathiques, retrouve 47 fois des anticorps spécifiques ou non, suggérant ainsi que la maladie d'ADDISON idiopathique, survient volontiers dans des familles prédisposées aux désordres immunologiques.

- Dans le cadre des observations que nous avons étudiées, nous retrouvons sur 77 observations, 30 fois une maladie d'ADDISON.

III - ETUDE CLINIQUE

L'analyse sémiologique de 70 observations d'insuffisance surrénale chronique parmi les observations que nous avons colligées permet d'en retracer le tableau clinique général. Il ne diffère en soi, qu'assez peu du tableau que l'on connaît, de l'insuffisance surrénale chronique idiopathique de l'enfant (51, 99). Toutefois, du fait de la survenue des premières manifestations de l'insuffisance surrénale chez un malade présentant déjà une hypoparathyroïdie, voire d'autres insuffisances endocriniennes, le tableau clinique de début est souvent intriqué et les signes d'appel habituels de l'hypocorticisme peuvent passer inaperçus. C'est le cas de l'asthénie, des troubles digestifs, de l'amaigrissement, des modifications caractérielles, des signes cardio-vasculaires.

C'est probablement la raison pour laquelle, dans les observations étudiées, les deux éléments cliniques le plus souvent notés comme signes révélateurs de l'insuffisance surrénale sont, d'une part la mélanodermie, et d'autre part l'accident d'insuffisance surrénale aiguë.

I° La mélanodermie

Elle est signalée dans pratiquement toutes les observations étudiées, à l'exception de celle de PEILLON (226) où l'enfant addisonnien était très blond. La mélanodermie a représenté le signe révélateur de l'insuffisance surrénale dans près de I/3 des cas. Il semble toutefois que la pigmentation reste le plus souvent relativement discrète, comme c'est le cas dans notre observation. Sinon, les caractères généraux de cette mélanodermie sont ceux que l'on connaît dans la maladie d'ADDISON. Pouvant précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes, elle réalise un fond uniforme de brunissement comparable au hâle solaire. Elle évolue par poussées, particulièrement lors des accidents de décompensation et régresse assez bien sous l'influence du traitement hormonal. Plus que son aspect, sa topographie est très caractéristique : elle débute et prédomine aux zones découvertes, aux zones de frottement et aux zones normalement pigmentées. Certaines régions sont respectées : le cuir chevelu, la plante des pieds ; d'autres réalisent un aspect très particulier comme la paume des mains qui conserve sa couleur initiale sauf au niveau des plis qui prennent un aspect brun foncé caractéristique. Les muqueuses présentent des taches ardoisées très caractéristiques à rechercher au niveau de la face interne des joues, des lèvres, des gencives et parfois même sur la langue.

Cette pigmentation aboutit parfois à des aspects particuliers laissant persister des placards clairs de pseudo-vitiligo. Il faut les différencier des véritables plages de vitiligo observées exceptionnellement, comme nous le verrons, au cours de la maladie.

2° La crise d'insuffisance surrénale aiguë

Dans une vingtaine d'observations, une crise d'insuffisance surrénale aiguë a représenté le signe révélateur (obs. de LEIFER (I64), de HUNG (I37), MORAIS (I96), PEILLON (226), OLIN (2I8), RAMEIS (242)) pour ne citer que les observations les plus caractéristiques.

- La symptomatologie clinique prête peu à discussion, comme ce fut le cas chez notre malade, avec l'installation dramatique en quelques heures de quatre ordres de symptômes :

a) des troubles digestifs : douleurs épigastriques en barre diffusant secondairement dans tout l'abdomen qui reste parfaitement souple à la palpation, des nausées et vomissements profus, une diarrhée

b) un collapsus cardio-vasculaire d'installation rapide

c) une adynamie extrême aboutissant parfois au coma, bien que dans certaines observations soient signalés de l'agitation et un délire mais sans aucun signe neurologique objectif

d) un tableau de déshydratation profonde extra-cellulaire, avec des crampes musculaires intenses et parfois une hyperthermie que ne justifie aucune infection.

- Les données biologiques : quel que soit le tableau, des examens simples suffisent à confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë. Ils ne doivent en aucun cas retarder la mise en route du traitement.

a) un syndrome minéral :

. hyponatrémie profonde contrastant avec une natriurie considérable (véritable diabète sodé), (natrémie à II5 mEq/l et natriurèse à I70 mEq/l dans notre observation)

. hypochlorémie

. hyperkaliémie, responsable de tracés électrocardiographiques perturbés (augmentation de la durée de QRS, augmentation de l'amplitude T, onde T pointue et symétrique)

. hémoconcentration (jugée sur l'hématocrite et les protides sanguins

b) une hypoglycémie importante est habituellement associée (0,45 g/l dans notre observation)

c) un prélèvement sera immédiatement fait pour un dosage du cortisol plasmatique. Le résultat viendra ultérieurement confirmer le diagnostic déjà évident sur la clinique et sur la réponse favorable à la thérapeutique.

3° Mais à côté de la mélanodermie et de l'insuffisance surrénale aiguë, nous ferons une place particulière à un troisième mode de révélation de l'insuffisance surrénale plus spécifique de ces atteintes pluriglandulaires : celui de l'amélioration spontanée de l'hypoparathyroïdie avec au maximum la réalisation d'un tableau d'hypercalcémie.

CRAIG (64) voit disparaître les signes de Chvostek et de Trousseau chez l'un de ses malades quand apparurent les premiers signes d'ADDISON. FORBES (96) constate l'amélioration de sa malade dont la calcémie remonta à 85 puis à 100 mg avec le début de l'insuffisance surrénale. LEIFER (164) signale également la normalisation de la calcémie de son malade, avec même nécessité d'arrêt du traitement de l'hypoparathyroïdie.

Cette amélioration semble liée à l'action hypercalcémiante de l'hypocorticisme (PRADER, 238).

Au maximum peut être réalisé, comme dans notre observation, un tableau d'hypercalcémie. SPRAGUE et TUTTLE, cités par PRADER, ont déjà rapporté l'observation d'un enfant de 12 ans présentant une atrophie des surrénales, une moniliase et un syndrome hypercalcémique typique, dont les

symptômes se confondaient en partie avec ceux de l'insuffisance surrénale, mais que traduisaient "la polydypsie, l'hyposthénurie, l'hypercalcémie, l'hypercalciurie et la néphrocalcinose".

Dans notre observation, le tableau d'hypercalcémie, révélant l'insuffisance surrénale en voie de constitution, est manifeste (asthénie intense, polyurie-polydypsie) mais intriqué avec les signes d'hypocorticisme (hypotension, douleurs abdominales, vomissements). Sans changement récent dans le traitement de l'hypoparathyroïdie, nous avons assisté à une élévation progressive du taux de la calcémie, qui continua même à augmenter après l'arrêt du traitement par le calcium et la Vitamine D, jusqu'à 150 mg/l. Par contre, dès la mise en route de l'opothérapie surrénalienne, la calcémie a chuté et le traitement de l'hypoparathyroïdie a du être repris. (voir schéma n° 3, p.11)

4° Les autres signes classiques de l'insuffisance surrénale chronique sont, la plupart du temps, également notés dans les observations colligées. Toutefois, compte tenu de leur intriquation avec les signes d'insuffisance parathyroïdienne, ils ne réalisent que rarement des signes révélateurs. Par contre, une fois l'insuffisance surrénale diagnostiquée, l'étude à posteriori, de la symptomatologie souvent assez riche que présentent les malades, permet de rattacher à l'insuffisance surrénale :

a) l'asthénie, signe constamment retrouvé

- asthénie physique avec fatigabilité très rapide, disproportionnée à l'effort, elle s'accentue au cours de la journée

- asthénie psychique avec paresse intellectuelle et débilité légère, s'accompagnant d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme (mais il est difficile ici de faire la part de ce qui revient à l'insuffisance surrénale et à l'hypoparathyroïdie).

b) L'amaigrissement est l'un des signes le plus constamment rapportés, du en partie à l'anorexie, en partie à la fuite hydrique et chlorurée-sodique.

c) l'hypotension ne peut s'interprêter qu'en fonction des chiffres tensionnels trouvés avant l'installation du déficit surrénalien. Dans la majorité des cas la maxima avoisine 9 cm de mercure, la minima 5 ou 6 cm. Cette hypotension s'aggrave lors des poussées, et en orthostatisme, s'accompagnant parfois de vertiges et de lipothymies.

d) Les troubles digestifs sont fréquemment rapportés. Ils sont dominés par l'anorexie. La survenue de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales sont des signes d'alarme faisant craindre une poussée évolutive. Notre observation en est un exemple frappant.

e) L'hypoglycémie : classique dans l'insuffisance surrénale, n'est constatée ici que dans quelques observations (LEIFER (I64), PEILLON (226), MITSCHKE (I93)...) Un seul cas de coma hypoglycémique inaugural est signalé (WAGNER, 286).

5° Quelques signes accessoires et inconstants pouvant se rapporter, en partie, à l'insuffisance surrénale sont à signaler :

- l'atteinte de l'état général qui est constante, associant frilosité, hypothermie, arthralgies, douleurs musculaires avec amyotrophie, surtout mauvaise tolérance au jeûne avec hypoglycémie

- les modifications caractérielles fréquentes, dépendent des troubles électrolytiques et de l'hypoglycémie. Elles peuvent être soit chroniques (apathie, instabilité caractérielle), soit aiguës, accompagnant les poussées de décompensation, prenant parfois l'aspect d'un tableau confuso-onirique.

- L'insuffisance du développement staturo-pondéral est mentionnée dans 26 observations. Elle serait due à l'insuffisance cortisolique et répondrait bien au traitement (PEILLON, 226). Il apparaît en réalité dans nos observations que le retard staturo-pondéral est d'autant plus important que les atteintes endocriniennes sont multiples (WHITAKER (288), DRURY (78), VAZQUEZ (284)). Les déficits parathyroïdiens, surrénaliens, thyroïdiens et gonadiques ont donc probablement pour chacun une certaine part de responsabilité. Le cas de notre malade en est également un bon exemple (retard statural supérieur à 3 déviations-standard à I9 ans).

- L'énurésie, d'après PEILLON, est retrouvée assez fréquemment dans la maladie d'ADDISON, de mécanisme inconnu. Elle existe chez son malade (226) mais également chez 5 enfants de la même famille.

6° Dans I5 % des cas, enfin, l'insuffisance surrénale est totalement latente, mise en évidence uniquement par le syndrome biologique ou les données autopsiques.

IV - TABLEAU PARACLINIQUE

I° Parmi les examens de routine que nous avons pu relever :

- la radiographie des régions surrénales, lorsqu'elle a été pratiquée, n'a jamais mis en évidence de calcifications des aires capsulaires, ce qui s'accorde bien avec la notion que ces calcifications ne s'observent qu'au cours d'une tuberculose de la surrénale.

- l'électrocardiogramme est souvent microvolté et enregistre beaucoup plus rarement des perturbations liées à l'hyperkaliémie (augmentation des espaces PR et QT, modification de l'onde T) lors des poussées d'insuffisance aiguë. En réalité, les modifications électrocardiographiques

signalées sont souvent d'interprétation délicate en raison de l'intriquation des signes liés aux troubles hydro-électrolytiques, aux troubles du métabolisme phosphocalcique et aux interférences thérapeutiques.

- L'hémogramme, en dehors des observations où il existe une maladie de BIERMER, révèle assez souvent une anémie hypochrome modérée, une hyperleucocytose avec mononucléose relative et une éosinophilie.

2° Le syndrome humoral rend compte de façon directe ou indirecte, selon les épreuves sélectionnées, pratiquement toujours de l'insuffisance de sécrétion des hormones gluco-corticoïdes mais très souvent également, de l'insuffisance de sécrétion des hormones minéralocorticoïdes.

a) Le déséquilibre hydro-électrolytique est au premier plan au cours des poussées, comportant : une hypernatriurie et une hyponatrémie, une hypochlorémie, une hyperkaliémie dont on connaît les inconvénients majeurs sur la fibre myocardique. Il a pour corollaire majeur une déshydratation globale. Celle-ci porte initialement et d'une façon préférentielle sur le secteur extra-cellulaire, puis finit par atteindre tous les compartiments hydriques. Un déséquilibre hydro-électrolytique caractéristique est noté dans une trentaine d'observations.

b) Le déséquilibre glycoprotéïque est objectivé le plus souvent par un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée, comme dans notre observation, parfois par une hypoglycémie à jeûn (obs. de LEIFER, obs. de WAGNER, obs. de PEILLON...) parfois par une hypersensibilité à l'insuline (obs. de HETZEL, I29). Dans un certain nombre d'observations toutefois ce déséquilibre est d'interprétation délicate en raison de l'existence d'un diabète chimique associé (obs. de VAZQUEZ (284), obs. de DEL PRETE (70)).

c) L'épreuve de diurèse provoquée de ROBINSON permet d'extérioriser le retard d'élimination hydrique présent chez tous les addisonniens. Cette opsiurie, bien que non spécifique de l'insuffisance surrénale, constitue cependant un argument discriminatif de valeur, surtout si l'on constate sa régression après quelques jours de traitement par des doses physiologiques d'Hydrocortisone. La correction de l'opsiurie par les corticoïdes constitue, en outre, en cours de traitement, un excellent test d'adaptation thérapeutique.

Ce test a été retrouvé pathologique (élimination à la 4e heure de moins de 80 % de l'eau ingérée) dans 35 observations sur les 40 dans lesquelles il a été pratiqué. Ces résultats ne font que confirmer la haute valeur diagnostique de cette épreuve dont la mise en oeuvre, particulièrement simple, est en outre exempte de danger. Elle mérite une large utilisation.

3° Les dosages hormonaux ont apporté, dans la majorité des cas, la preuve directe de l'insuffisance surrénale.

a) L'étude des stéroïdes urinaires toujours pratiquée a permis d'observer :

- sur les urines de 24 heures, une chute du taux des I7 oxostéroïdes urinaires inférieure à 3 mg/24 h chez la femme et surtout une chute des I7 hydroxycorticoïdes, de plus grande valeur diagnostique, l'élimination des 24 heures pouvant ne pas dépasser I à 2 mg (inférieure à 0,5 mg dans notre observation).

- Les épreuves dynamiques : jusqu'à ces dernières années, le test de Thorn permettait d'authentifier l'absence totale de réponse surrénalienne lors de la stimulation par l'ACTH. Actuellement, lui est substitué le test à la β-I-24-corticotrophine-retard (SYNACTHENE-RETARD),

dont l'avantage essentiel est sa nature synthétique qui permet des épreuves rigoureusement standardisées et d'une meilleure tolérance.

Qu'il s'agisse du test de Thorn ou du test au SYNACTHENE, nous avons relevé dans 25 observations un test négatif (absence d'augmentation normale de 30 à 50 % de l'élimination urinaire des I7 hydroxystéroïdes) ce qui confirmait l'origine périphérique de l'insuffisance surrénale. Dans notre observation, la stimulation par le SYNACTHENE a laissé les I7 hydroxystéroïdes urinaires à l'état de traces.

b) Le dosage du cortisol plasmatique n'a été pratiqué que dans les observations les plus récentes, donnant des taux toujours inférieurs à IC mcg/IOO ml à 8 heures du matin et très souvent effondrés à moins de I mcg/IOO ml, comme dans l'observation de OLIN (2I8) ou dans la notre. Mais surtout, ce taux bas de cortisol plasmatique ne se relève pas après une injection de 0,25 mg de SYNACTHENE ordinaire (test de stimulation rapide dont la réponse est obtenue en 60 minutes) (I µg/IOO ml avant et I,5 µ g/IOOml après stimulation dans notre observation). Ce test a l'avantage de ne pas imposer l'arrêt prolongé de la corticothérapie, mais seulement l'interruption des cortisoniques 24 heures avant l'épreuve.

c) Le dosage de l'ACTH plasmatique n'a malheureusement pas pu être pratiqué dans les observations recueillies, en raison de la mise au point récente de ces méthodes de dosage radio-immunologique. Théoriquement, ce dosage apparaît capital pour la distinction entre insuffisance surrénale primaire où le taux est très élevé et l'insuffisance surrénale secondaire où il est effondré. Chez notre malade, le taux d'ACTH plasmatique était élevé à I24 picogrammes/ml à 8 heures du matin.

d) L'exploration hormonale de la fonction glomérulée n'a, pour les mêmes raisons, pu être pratiquée que dans les quelques observations récentes, en raison de la nécessité de mise en oeuvre de dosages radio-immunologiques d'ALDOSTERONE dans le plasma et les urines ainsi que de Tétrahydro-aldostérone urinaire. Dans notre observation ces dosages, pratiqués à plusieurs reprises, ont permis d'affirmer l'effondrement des sécrétions minéralo-corticoïdes. Il est toutefois certain que les dosages statiques de l'ALDOSTERONE sont insuffisants pour renseigner sur la fonction glomérulée et qu'il faudrait pouvoir mettre en oeuvre une étude dynamique ; celle-ci pourrait être réalisée en pratique de deux manières, découlant de la connaissance des mécanismes de contrôle de l'aldostérono-sécrétion :

. une restriction sodée, après 5 jours d'un régime désodé comportant moins de 20 mEq de sodium par jour (SCHAISON et GILBERT-DREYFUS, 254), l'élimination d'ALDOSTERONE ou de Tétra-hydroaldostérone est accrue de 2 à 5 fois. La surveillance doit être stricte car la baisse de la tension artérielle peut préluder à un véritable collapsus

. une perfusion d'Angiotensine : pendant 8 heures, la quantité d'Angiotensine perfusée doit être adaptée aux variations de la tension artérielle de manière à obtenir une élévation de l'ordre de 2 cm de mercure de la pression diastolique.

Une telle étude de la fonction minéralo-corticoïde, pratiquée de façon systématique dans le bilan d'une insuffisance surrénale idiopathique, serait du plus haut intérêt. En effet, si l'on en juge par la fréquence des épisodes d'insuffisance surrénale aiguë relevés dans nos observations, par l'incidence des troubles hydro-électrolytiques et enfin par la nécessité quasi constante d'une opothérapie comportant des minéralo-corticoïdes, l'insuffisance de la fonction minéralo-corticotrope apparaît

particulièrement fréquente. Cette constatation va à l'encontre de la notion généralement admise, que la conservation de la fonction glomérulée est, dans le bilan étiologique d'une insuffisance surrénale chronique, un argument plus en faveur de la rétraction corticale que de la maladie tuberculeuse.

e) Etude de la fonction chromaffine

Nous n'avons pas relevé d'observation où l'étude de la fonction chromaffine ait été pratiquée sur un plan dynamique. Son exploration, qui peut être faite sous traitement cortisonique (ce qui élimine tout risque d'accident), présenterait toutefois un intérêt certain (MORNEX, 203) Elle peut être menée par deux techniques :

. la perfusion de 2-désoxy-D-glucose entraîne une perturbation de la concentration de glucose dans les cellules, responsable de l'hypoglycococystie hypothalamique. Celle-ci est le moteur de la stimulation splanchno-médullo-surrénalienne. WEGIENKA (287) a montré que l'élimination d'Adrénaline était, chez les témoins, multipliée par 30.

. L'hypoglycémie insulinique représente un excellent agent adrénalino-sécréteur. L'usage d'une dose réduite (I,7 unité d'insuline ordinaire par m2 de surface corporelle) est sans danger, tout en constituant un stimulus suffisant. Normalement, le débit adrénalinurique augmente de 20,2 ng/m2 de surface corporelle et par minute (MORNEX, PEYRIN et FITUSSI, I99). Il est habituel de démontrer, dans l'insuffisance surrénale tuberculeuse, un déficit total de la fonction médullo-surrénalienne, aussi bien avec le 2-désoxy-D-glucose (287) qu'avec l'insuline (20I). Dans la rétraction corticale, au contraire, l'adrénalino-sécrétion subsiste, quoique atténuée.

II - LES ENDOCRINOPATHIES ASSOCIEES

I - L'INSUFFISANCE GONADIQUE PRIMITIVE

L'existence d'une insuffisance gonadique primitive, complètant le tableau précédent de déficit polyendocrinien juvénile, n'est pas exceptionnelle.

Un tel déficit gonadique a été signalé pour la première fois dans l'observation de WHITAKER (288) : l'enfant présentait en effet une immaturité testiculaire responsable d'un retard pubertaire ; celle-ci se confirma à I5 ans par les données de l'autopsie.

Chez la jeune fille, le premier cas d'insuffisance gonadique rapporté au cours d'une polyendocrinopathie est celui de SJOBERG (262), jeune malade présentant un syndrome "hypoparathyroïdie-moniliase" et une aménorrhée primaire avec absence de développement des caractères sexuels secondaires.

I° Fréquence : sur les I37 observations étudiées, nous retrouvons une telle insuffisance gonadique primitive dans I4 cas, ce qui représente une fréquence de plus de IO % des cas (tableau n° VIII). Mais la fréquence de survenue est en réalité certainement supérieure à ce chiffre si l'on tient compte du fait que le diagnostic d'hypogonadisme n'est porté, le plus souvent, que I ou 2 ans après la date normale de la puberté. Or, sur l'ensemble des observations étudiées, nous constatons que dans 25 cas seulement l'examen du malade a été effectué après I6 ans. Dans les autres cas il n'était pas possible de découvrir au

moment de l'examen une insuffisance gonadique "potentielle" qui aurait pu se révèler quelques années plus tard au moment de la puberté.

La statistique de TURKINGTON (28I) vient confirmer cette hypothèse en donnant une fréquence de survenue de l'insuffisance gonadique primitive dans 23 % des cas de polyendocrinopathies de l'adulte.

VAZQUEZ (284) colligeait en I973, 27 cas d'hypogonadisme périphérique au cours des syndromes d'atteintes pluri-glandulaires de l'adulte.

2° La prédilection pour le sexe féminin est ici caractéristique puisque l'on n'observe que deux cas seulement d'insuffisance testiculaire (obs. de WHITAKER et obs. de MORSE, 204).

3° Sur le plan clinique, dans les observations que nous avons étudiées, deux ordres de manifestations peuvent être le témoin du déficit gonadique :

- soit une aménorrhée primaire avec impubérisme (IO cas sur I4)
- soit une aménorrhée secondaire (4 cas sur IO) survenant peu de temps après la puberté (I à 2 ans). Nous avons retenu dans ce cas le terme de ménopause précoce sur la foi d'une augmentation significative du taux des gonadotrophines urinaires totales. Ce terme pourrait même être étendu ici aux cas d'aménorrhées primaires hypergonadotrophinuriques, sans aller peut-être jusqu'au terme de "ménopause prépubertaire" proposé par WILLIAMS.

4° L'âge de survenue est en réalité assez difficile à déterminer en raison de l'absence de manifestations cliniques décelables avant l'âge de la puberté. Mais, si l'on tient compte du fait de la prédominance des formes se révèlant par une aménorrhée primaire, on peut admettre

que dans la majorité des cas l'insuffisance gonadique apparaît précocément et semble se constituer avant l'âge normal de la puberté. C'est probablement le cas dans notre observation.

5° Sur le plan du diagnostic biologique

a) l'insuffisance gonadique est affirmée dans la plupart des observations par :

- un frottis vaginal de type impubère : 100 % de cellules basales chez notre malade

- une élimination journalière des oestrogènes et du prégnandiol urinaires effondrée

b) son origine périphérique est confirmée par :

- un test de stimulation par les gonadotrophines, négatif (absence d'augmentation des éliminations urinaires des oestrogènes qui sont restés à l'état de traces chez notre malade)

- après l'âge de 13 à 14 ans, une augmentation significative du taux des gonadotrophines hypophysaires (augmentation des FSH et LH sériques radio-immunologiques et augmentation des gonadotrophines urinaires totales atteignant d'abord les taux observés habituellement au cours de la puberté et de la période d'activité génitale, puis ceux de la ménopause comme le démontre clairement notre observation).

- la coelioscopie, lorsqu'elle a été pratiquée, a mis en évidence des ovaires hypoplasiques, sans signe de maturation folliculaire, un utérus et des trompes infantiles

- la biopsie ovarienne confirme l'absence de follicules primordiaux et la présence d'un stroma riche en fibres collagènes.

c) Dans les 4 cas où un caryotype a été pratiqué, celui-ci s'est toujours avéré normal éliminant l'éventualité d'une dysgénésie gonadique.

AUTEURS	SEXE	Age de découverte	Type d'hypogonadisme	CRITERES DE DIAGNOSTIC			
				Clinique	Gonado troph.↑	Immuno	Histo
WHITAKER	M	I5 ans	Immaturité testiculaire	+			+
DRURY	F	23 ans	Aménorrhée secondaire absence de caractères sexuels secondaires	+	+	+	
RAMEIS	F	I6 ans	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+		+
DEL PRETE	F		Aménorrhée secondaire	+	+	+	+
HURWITZ	F	I7 ans	Retard pubertaire	+			+
JACKSON	F	I8 ans	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+		+
MORSE	M	I8 ans	Retard pubertaire	+	+		+
SJOBERG	F	I5 ans	Retard pubertaire	+	+		
GOLONKA	F	I7 ans	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+		+
VAZQUEZ	F	I6 ans	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+	+	
VAZQUEZ	F	I5 ans I/2	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+	+	
EDMONDS	F	I6 ans	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+	+	
JEHANNE	F	I6 ans I/2	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+		+
CORTET	F	I8 ans	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+		+

TABLEAU VIII : Insuffisances gonadiques primitives au cours des polyendocrinopathies juvéniles

AUTEURS	SEXE	Age de découverte	Type d'hypogonadisme	CRITERES DE DIAGNOSTIC			
				Clinique	Gonado troph.↑	Immuno	Histo
WHITAKER	M	I5 ans	Immaturité testiculaire	+			+
DRURY	F	23 ans	Aménorrhée secondaire absence de caractères sexuels secondaires	+	+	+	
RAMEIS	F	I6 ans	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+		+
DEL PRETE	F		Aménorrhée secondaire	+	+	+	+
HURWITZ	F	I7 ans	Retard pubertaire	+			+
JACKSON	F	I8 ans	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+		+
MORSE	M	I8 ans	Retard pubertaire	+	+		+
SJOBERG	F	I5 ans	Retard pubertaire	+	+		
GOLONKA	F	I7 ans	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+		+
VAZQUEZ	F	I6 ans	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+	+	
VAZQUEZ	F	I5 ans I/2	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+	+	
EDMONDS	F	I6 ans	Aménorrhée secondaire ménopause précoce	+	+	+	
JEHANNE	F	I6 ans I/2	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+		+
CORTET	F	I8 ans	Aménorrhée primaire impubérisme	+	+		+

TABLEAU VIII : Insuffisances gonadiques primitives au cours des polyendocrinopathies juvéniles

II - LES THYREOPATHIES

LEIFER en 1953 (164) décrit pour la première fois une hypothyroïdie associée à un syndrome d'atteinte pluriglandulaire juvénile comportant une moniliase, une hypoparathyroïdie, une maladie d'ADDISON et une stéatorrhée. La vérification anatomique qui a pu être réalisée à cette époque mettait en évidence une infiltration lymphoïde diffuse du parenchyme thyroïdien. Quelques années plus tard en 1956, WHITAKER (288) décrivait quant à lui, dans son observation, l'existence d'une thyroïdite de HASHIMOTO avec confirmation anatomo-pathologique d'une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande thyroïde.

L'analyse de nos 137 observations confirme la fréquence non négligeable de survenue d'une affection thyroïdienne au cours des endocrinopathies multiples de l'enfant : 17 fois sur 137, soit dans 13 % des cas, comme le montre le tableau n°IX. A l'exception du cas de DEL PRETE (70) dans lequel il n'existe qu'un goître simple, cette thyréopathie est représentée soit par une hypothyroïdie (10 cas sur 17) soit par une thyroïdite de HASHIMOTO (6 cas sur 17).

1° L'hypothyroïdie n'offre aucune particularité quant à sa symptomatologie. Elle réalise le tableau du myxoedème par atteinte thyroïdienne périphérique. Son âge moyen de survenue a été calculé sur 9 observations : à 9 ans 1/2. La symptomatologie est souvent masquée dans un tableau clinique riche où prédominent les éléments liés à l'hypoparathyroïdie et à l'insuffisance surrénale ; si bien que dans la moitié des cas le diagnostic a été porté soit à l'occasion de l'examen anatomo-pathologique d'autopsie, soit grâce aux examens complémentaires demandés

à titre systématique et révèlant :

- un taux de cholestérol élevé, un réflexogramme allongé, un PBI très abaissé et un effondrement de la courbe de fixation de l'iode I3I

- le caractère périphérique de l'insuffisance thyroïdienne étant confirmé par la négativité du test de QUERIDO.

2° La thyroïdite de HASHIMOTO a été retrouvée dans 6 observations. Elle semble survenir à un âge plus avancé (moyenne d'âge calculée : I7 ans). Le diagnostic en est le plus souvent porté par la conjonction des aspects anatomo-pathologiques (infiltrations lymphocytaires) et par la présence dans le sérum d'anticorps anti-thyroïdiens circulants.

3° Il est intéressant de noter qu'aucune hyperthyroïdie n'a été signalée dans ces observations, contrairement à ce que l'on constate chez l'adulte. GASTINEAU (I07), en effet, sur 538 malades suivis à la Mayo Clinique pour une insuffisance surrénale, relève I6 fois une hyperthyroïdie, soit dans 3 % des cas.

AFFECTION THYROIDIENNE	AUTEURS	SEXE	AGE D'APPARITION
Insuffisance thyroïdienne périphérique	PERLMUTTER	F	IO ans
	LEIFER	M	8 ans
	CARTER	F	6 ans I/2
	CZCZEPANSKA	F	6 ans
	WUEPPER	M	I8 ans
	DRURY	F	I5 ans
	MITSCHKE	F	7 ans
	PAPAZIAN	F	
	LEONARD	F	I2 ans
	BUDZIGAN	F	3 ans
Thyroïdite de HASHIMOTO	WHITAKER	M	I5 ans
	KENNY	F	I6 ans I/2
	FREY	M	I7 ans
	EDMONDS	F	I8 ans
	VAZQUEZ	F	I8 ans
	VAZQUEZ	F	I6 ans I/2
Goître simple	DEL PRETE	F	

TABLEAU IX

THYREOPATHIES AU COURS DES POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES

III - LE DIABETE SUCRE

L'existence d'un diabète sucré dans le cadre des polyendocrinopathies n'est pas une nouveauté. Cette association est pour la première fois rapportée par COHEN en I932 chez un malade porteur d'un ADDISON et d'une hypothyroïdie (syndrome de SCHMIDT). L'auteur constatait alors la présence de lésions à type d'infiltrations lymphoïdes, à la fois au niveau des surrénales, de la thyroïde et de certains îlots de Langerhans.

CARPENTER en I964 (44), à l'occasion d'une revue générale de la littérature sur le syndrome de SCHMIDT, présente I5 nouvelles observations d'insuffisance surrénale associée à une hypothyroïdie périphérique. Dans ces I5 observations, un diabète sucré est retrouvé IO fois, mais il s'agit toujours d'adultes, surtout de sexe masculin. En outre, il n'est constaté le plus souvent qu'une simple hyperglycémie provoquée pathologique.

De nombreuses statistiques ont été rapportées en ce qui concerne les diverses associations du diabète sucré aux autres endocrinopathies ainsi :

- GHARIB en I969 (II2) rapporte 24 cas de diabète associé à une maladie d'ADDISON

- NERUP en I974 (2I6) retient une fréquence d'apparition du diabète au cours de la maladie d'ADDISON de I4 % soit 5 à IO fois plus que dans la population générale

- BASTENIE en I975 (I3) signale, sur une statistique de 80 cas de myxoedème, une fréquence de survenue du diabète de I3,7 %.

Mais il s'agit, là encore, dans la grande majorité des cas, d'observations de malades adultes.

Il semble, en effet, que la survenue d'un diabète au cours des polyendocrinopathies juvéniles soit par contre un phénomène beaucoup plus exceptionnel, si l'on en juge par le fait que sur l'ensemble des observations que nous avons colligées chez l'enfant, nous ne retrouvons que 2 cas de troubles du métabolisme glucidique : celui de VAZQUEZ (284) et celui de DEL PRETE (70). Dans ces deux observations, en outre, il ne s'agit que d'un diabète chimique révélé par une courbe d'hyperglycémie provoquée pathologique.

IV - L'HYPOPITUITARISME

Jusqu'à présent, l'insuffisance pituitaire n'avait jamais été signalée comme manifestation endocrinienne associée à la candidose cutanéo-muqueuse chronique. ARVANIKATIS et KNOUSS (5) rapportent deux cas de candidose d'apparence précoce chez deux adolescents. Huit à treize ans après l'apparition de l'affection mycosique, est survenu un hypopituitarisme sélectif. Il s'agissait dans les deux cas d'une insuffisance surrénalienne secondaire, liée à un déficit de réserve en ACTH comme en témoignaient les taux très bas du cortisol plasmatique et des corticostéroïdes urinaires, ainsi que les résultats du test à l'ACTH normal et du test à la Métopirone pathologique. Un déficit de l'immunité cellulaire a été mis en évidence par des réactions d'allergie cutanée et par une lymphopénie sévère. Chez l'un des sujets, la transplantation de thymus foetal a eu un effet favorable sur le plan immunologique et dans les deux cas, la thérapeutique corticoïde de substitution s'est avérée efficace.

III - LES AUTRES AFFECTIONS ASSOCIEES

I - LA MALADIE DE BIERMER

I - HISTORIQUE

L'association aux atteintes endocriniennes multiples que nous avons décrites chez l'enfant, d'une maladie de BIERMER est un fait particulièrement intéressant. En 1969, QUICHAUD (239) en retrouve deux cas dans la littérature associés à une triade de WHITAKER. DUMORTIER-ISCOVICH en 1973 n'en collige que sept cas dans sa thèse (82). Une maladie de BIERMER est par contre signalée à de nombreuses reprises, associée à une hypoparathyroïdie isolée (REISNER (244), HALMOS (126), Mac INTYRE (177), IKKALA (139), HURWITZ (138)) ; ou à une hypothyroïdie isolée (BERTHET, 21).

Chez l'adulte, l'association d'une maladie de BIERMER à une maladie d'ADDISON isolée, a également été rapportée à plusieurs reprises (BERLIN (17), WUEPPER (293)). IRVINE (141), sur une série de 174 patients présentant une insuffisance cortico-surrénale idiopathique rencontre une maladie de BIERMER associée dans 10 observations. Plus récemment, NERUP (216), à partir de 152 cas d'insuffisance surrénale idiopathique comportant 108 cas personnels et 44 cas colligés dans les séries de TURKINGTON, de MAISEY et de MALES, ne retrouve que 4 cas de maladie de BIERMER, cliniquement patente. Cependant l'incidence de cette association atteint 33 % des cas lorsqu'on considère simplement les atrophies gastriques subcliniques et l'achlorhydrie (147).

Dans le cadre des polyendocrinopathies juvéniles, une telle association est d'autant plus remarquable que la survenue d'une maladie de BIERMER est tout-à-fait inhabituelle chez l'enfant (43) :

- Mac IVER (I79), en I962, en colligeait I2 cas
- OLIN en I972 (2I8) n'en collige que 26 cas, avec absence de facteur intrinsèque. Parmi ceux-ci, 2I présentent une muqueuse gastrique et un chimisme normaux ; dans 5 cas seulement existent une achlorhydrie et une atrophie de la muqueuse gastrique. Dans ce deuxième groupe, il existe des anticorps anti-muqueuse gastrique ou anti-facteur intrinsèque et 4 fois alors sur ces cinq observations existent des déficits endocriniens associés.

II - CARACTERES GENERAUX

I° Fréquence : sur la série des I37 observations que nous avons étudiées, nous retrouvons 22 cas de maladie de BIERMER survenant chez l'enfant dans le cadre d'une polyendocrinopathie. Ce qui correspond à une fréquence de I7 %. Ces cas sont répertoriés dans le tableau n° X.

2° La répartition selon le sexe est là aussi tout-à-fait en faveur du sexe féminin (I6 filles pour 4 garçons).

3° L'âge de survenue se situe à un chiffre moyen calculé de I6 ans avec des chiffres extrêmes de 7 à 22 ans.

4° L'incidence familiale est celle que nous connaissons maintenant, à savoir la fréquence toute particulière dans la fratrie de ces malades d'endocrinopathies isolées ou associées (tableau n°III). Mais dans aucun cas il n'est signalé d'autres maladies de BIERMER.

AUTEURS	SEXE	AGE	ASSOCIATIONS
Mc MAHON	F	2I	M P A S
KUNIN	M	I6 ans I/2	M P A S
HUNG	F	IO	M P A
DRURY	F	22	M P A G T
OLIN	F	8	M P A
VAZQUEZ	F	I8	M P A G T
DEL PRETE	F	+	M P A G T
CORTET	F	I9	M P A G
ROWNTREE	F	9	M A
BERLIN	F	+	M A
WALSH	?	20	M P
REISNER	F	I2	P
HURWITZ	F	I3	P A G
WILKINS	F	I2	M P
SVANE	F	7	M P
GASS	?	7	M P
MORSE	F	I6	M P S
MORSE	M	I3	P A G S
BUZDIGAN	F	8	M T
HALMOS	M	I2	M P S
SJOBERG	F	22	M P
ZUPPINGER	M	I3 ans I/2	M P S

TABLEAU X : MALADIE DE BIERMER AU COURS DES POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES

M = Moniliase
P = Hypoparathyroïdie
A = Addison
G = Hypogonadisme
T = Thyréopathie
S = Stéatorrhée

III - ETUDE CLINIQUE

D'un point de vue sémiologique, l'anémie pernicieuse contribue, dans les observations étudiées, à l'asthénie souvent intense que présentent les jeunes malade, et aux troubles digestifs (anorexie, épigastralgies, troubles du transit, parfois diarrhée). Dans 8 cas est signalée une langue rouge, lisse, dépapillée, réalisant la classique glossite de HUNTER. La pâleur est jugée le plus souvent sur la décoloration des conjonctives. En ce qui concerne les troubles neurologiques, il semble le plus souvent difficile de faire la part entre les éventuelles manifestations liées à l'anémie et celles de l'hypoparathyroïdie. Dans deux cas toutefois sont notés des troubles de la sensibilité profonde pouvant très probablement s'intégrer dans le cadre d'un syndrome neuro-anémique.

C'est aux examens paracliniques que revient le diagnostic :

- dans le sang périphérique est notée une anémie importante aux environs de 2 millions/mm3, un taux d'hémoglobine abaissé, mais surtout une macrocytose comme en témoignent un volume globulaire moyen élevé (IIO à I30 μ cube), une teneur moyenne des hématies en hémoglobine augmentée et une valeur globulaire supérieure à I. Une poïkilocytose et une polychromatophilie sont de règle. Une leucopénie est souvent présente à 3000 globules blancs par mm3 avec neutropénie (environ 40 %) et parfois une thrombopénie modérée. La numération-formule sanguine pratiquée chez notre malade le 20 novembre I973 (cf. tableau n° I, p. I9) illustre parfaitement tous ces critères. Il en est de même :

- de la moelle osseuse présentant une mégaloblastose caractéristique

- et des autres examens complémentaires parmi lesquels on note

. une augmentation du fer sérique comme dans la plupart des observations étudiées

. une achlorhydrie avec absence définitive d'acide chlorhydrique après stimulation par l'histamine ou l'insuline (retrouvée 8 fois dans I5 observations)

. l'étude du transit de la Vitamine B I2 marquée (test de Schilling) rapportée également dans I5 observations, met en évidence la non-absorption au niveau de l'intestin de cette Vitamine B I2, alors que l'adjonction de facteur intrinsèque la rétablit et accroît la radioactivité hépatique et urinaire. Cette épreuve offre le gros avantage de permettre le diagnostic, même lorsque les stigmates hématologiques ont été masqués par une thérapeutique.

. Le dosage de la Vitamine B I2 et du facteur intrinsèque dans les rares cas récents où ils ont été pratiqués, donnent des taux effondrés.

. la fibroscopie a objectivé dans 4 cas une gastrite atrophique en aires nacrées de la région fundique et de la face antérieure de l'estomac.

. La biopsie de la muqueuse montre alors l'atrophie des glandes fundiques, la disparition des cellules bordantes, la raréfaction des cellules principales et l'hyperplasie de l'épithélium de surface.

IV - EVOLUTION

Dans la majorité des cas, l'évolution est tout-à-fait favorable sous thérapeutique spécifique par la Vitamine B I2 injectable ; dans quelques cas rares toutefois l'anémie semble réversible, après simple correction de l'hypocalcémie, comme c'est le cas dans l'observation d'HALMOS (I26).

Une telle constatation doit faire discuter, devant une anémie macrocytaire associée à une hypoparathyroïdie, la possiblité soit d'un défaut d'absorption fonctionnelle de la Vitamine B I2, réversible après correction de l'hypocalcémie, soit d'une authentique affection Biermérienne. La seconde éventualité, qui semble être indiscutablement la plus fréquente, ne peut toutefois être affirmée que grâce à un bilan biologique assez complet, comportant notamment un test de Schilling avant et après administration de facteur intrinsèque et une biopsie de la muqueuse gastrique. Le dosage du facteur intrinsèque et les études immunologiques devraient être actuellement des arguments diagnostiques formels.

II - LA DIARRHEE CHRONIQUE

I - HISTORIQUE

La constatation d'une stéatorrhée, associée à un syndrome hypoparathyroïdie-moniliase, est rapportée pour la première fois par SERVINGHAUS en 1942 (256). DI GEORGE (71) en 1957, collige quelques cas de la littérature dans lesquels est signalée une diarrhée chronique associée à diverses endocrinopathies. Il rapporte, quant à lui, l'observation familiale de 3 frères présentant respectivement : l'un, une hypoprathyroïdie, une maladie d'ADDISON et un syndrome coeliaque ; l'autre, une hypoparathyroïdie, une moniliase et une stéatorrhée ; le troisième une maladie d'ADDISON et un syndrome coeliaque. L'auteur explique alors le phénomène de diarrhée chronique par l'irritabilité neuromusculaire de l'intestin résultant de l'hypocalcémie.

II - CARACTERES GENERAUX

I° Fréquence : dans les observations que nous avons étudiées, la constatation d'une diarrhée chronique paraît être un phénomène relativement fréquent. Le tableau n° XI représente l'ensemble des cas rapportés : ce qui donne une fréquence de l'ordre de 26 % des cas avec 33 cas sur 137. Il est intéressant de noter que dans pratiquement toutes les observations cette diarrhée chronique est associée à une hypoparathyroïdie. Il n'y a là que trois exceptions : l'observation de DI GEORGE (71) (maladie d'ADDISON isolée) et les observations de WUEPPER (292) et de DRURY (78) associant une moniliase et une maladie d'ADDISON. Six fois, cette diarrhée chronique est associée en outre à une maladie de BIERMER.

TYPE DE DIARRHEE	AUTEURS	SEXE	AGE	ASSOCIATIONS
STEATORRHEE	SALVENSEN	M	8 ans	M P A
	LEIFER	M	8 ans	M P A
	CABOT	F	3 ans	M P A
	WHITAKER	M	3 ans	M P A
	KUNIN	M	9,5 ans	M P A B
	KENNY	F	5 ans	M P A
	SERVINGHAUS	F	-	M P
	LEIFER	M	8 ans	P A
	SALVENSEN	F	8 ans	M P
	HARRISON	F	4 ans	M P
	DONOVAN	M	-	M P
	DI GEORGE	M	2 ans	M P
	WILLIAMS	F	7 ans	P A
	CLARKSON	M	7 ans	P
	MORSE	F	I6 ans	M P B
	MORSE	M	II ans	P A B
	HALMOS	M	7 ans	M P B
	VISAKORPI	F	5 ans	M P
	BIRK	M	7 ans	P A
	BRAUN	M	2 ans	P A
	SJOBERG	M	I4 ans	M P B
	WUEPPER	M	7 ans	M A
	ZUPPINGER	M	3,5 ans	M P B
	JACKSON	M	30 ans	P A
SYNDROME COELIAQUE	CRAIG	M	I,5 an	M P A
	CRAIG	M	3 ans	M P A
	Mac MAHON	F	3 ans	M P A
	COLLINS-WILLIAMS	M	5 ans	M P
	DI GEORGE	M	-	P A
	DI GEORGE	M	4 ans	A
SYNDROME DE MALABSORPTION	RAMEIS	F	7 ans	M P A
	DRURY	M	7 ans	M A
	JEHANNE	F	I mois	M P

TABLEAU XI : LE SYNDROME DE DIARRHEE CHRONIQUE

AU COURS DES POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES

M = Moniliase
P = Hypoparathyroïdie
A = Addison
B = Biermer

2° Répartition selon le sexe : il est particulièrement intéressant de noter ici, contrairement à ce que l'on a vu pour tous les autres syndromes, qu'il existe, en ce qui concerne la diarrhée chronique, une prédilection pour le sexe masculin. Nous retrouvons en effet dix-neuf garçons pour onze filles (soit 3 garçons pour 2 filles).

3° L'âge de survenue : l'âge moyen calculé de survenue des premières manifestations diarrhéïques se situe aux alentours de 8 ans. Les chiffres extrêmes constatés vont de I an I/2 dans l'observation de CRAIG (69) à 30 ans dans l'observation de JACKSON (I48).

III - ETUDE CLINIQUE

Dans la plupart des observations, le phénomène de diarrhée chronique n'est le plus souvent que signalé, n'ayant, semble-t-il, pas fait l'objet d'investigations très complètes chez des enfants à l'état général précaire et aux bilans déjà très lourds compte tenu de la richesse des symptômes présentés. Il semble toutefois que deux types de manifestations soient le plus communément rapportés :

- soit une stéatorrhée, cas le plus fréquent, notée dans 2I observations
- soit un véritable syndrome coeliaque dans 6 cas, lorsqu'une réponse positive a été obtenue après un essai de régime sans gluten.

Ce n'est que dans de rares observations que le bilan de cette diarrhée a été plus approfondi, concluant alors à un syndrome de malabsorption complexe (obs. de RAMEIS (242) et DRURY (78)).

Il semble donc difficile actuellement, à partir des données de la littérature, d'essayer de proposer une classification de ces syndromes diarrhéïques. Seule la mise en oeuvre d'un certain nombre de tests

biologiques simples devrait contribuer à une telle classification et notamment permettre de distinguer, parmi ces syndromes, ceux qui peuvent se rapporter à une insuffisance pancréatique externe et ceux qui sont plutôt liés à une lésion pariétale du grêle, voire à un trouble d'absorption fonctionnelle. Cinq tests suffisent en pratique à dépister et à classer, sur le plan physiopathologique, les causes de malabsorption (RAMBAUD, 24I)

- la mesure du début fécal des graisses totales et de l'azote protéïque qui dépiste globalement toutes les malabsorptions lipidiques et protidiques

- le test au D-Xylose et le test de charge en acide folique permettant de détecter les lésions muqueuses du grêle proximal

- le test de Schilling, à la Vitamine B I2 marquée, pratiqué avec adjonction systématique de facteur intrinsèque gastrique, à la recherche d'une lésion muqueuse du grêle distal.

a) L'insuffisance pancréatique exocrine retentit de façon sévère sur la digestion des 3 grandes classes de nutriments : la stéatorrhée et la malnutrition protéïque y sont en règle évidentes. Les test d'absorption montrent une stéatorrhée et une créatorrhée en règle massives. Le test au D-XYLOSE et le test de charge orale en acide folique sont normaux. Le test de Schilling est parfois perturbé et peut se normaliser après adjonction de bicarbonate ou d'extraits pancréatiques.

b) Les lésions pariétales diffuses du grêle sont responsables du tableau de malabsorption globale. Les tests d'absorption sont tous perturbés, la stéatorrhée et la créatorrhée sont, en règle, élevées.

La mise en oeuvre de ces différents tests biologiques dans les diarrhées chroniques apparaît donc comme particulièrement intéressante dans le cadre des polyendocrinopathies au cours desquelles la pathogénie

du syndrome diarrhéïque n'est probablement pas univoque (251, 260). L'étude histologique après biopsies des muqueuses gastriques et du grêle seraient également un élément de grande valeur dans cette discussion (261).

III - LA CIRRHOSE HEPATIQUE

L'existence d'une cirrhose hépatique associée aux désordres précédemment décrits était déjà signalée dans les observations initiales de CRAIG en 1955 (64) et de WHITAKER en 1956 (288). Il s'agissait alors de données d'autopsie qui mettaient en évidence une fibrose hépatique de type post-nécrotique.

La survenue d'une cirrhose hépatique semble effectivement un phénomène non exceptionnel : dans la série que nous avons étudiée nous la retrouvons dans 10 observations sur 137, se répartissant avec un égale fréquence pour les deux sexes (5 garçons et 5 filles). Cinq fois il est noté une cirrhose et 4 fois une hépatite chronique. Dans tous les cas le diagnostic de cirrhose est affirmé par l'examen anatomo-pathologique d'autopsie ; le diagnostic d'hépatite chronique est porté quant à lui sur des données biologiques ; c'est le cas, par exemple, de l'observation de WUEPPER (292) dans laquelle les tests hépatiques sont perturbés, la rétention de la BSP à la 45 ème minute est de 40 % et le taux des transaminases est anormalement élevé.

Dans notre observation, le diagnostic de cirrhose est évoqué sur les perturbations caractéristiques de l'immunoélectrophorèse, mais il serait, bien entendu, particulièrement intéressant de pouvoir pratiquer dans ce cas une biopsie hépatique.

Il faut enfin signaler le cas particulier de l'observation de MITSCHKE (I93) dans laquelle est notée une hépatite virale à 5 ans I/2, avec antigène Australia positif contrairement aux autres observations où cet antigène n'a jamais été rencontré.

AUTEURS	SEXE	TYPE D'ATTEINTE HEPATIQUE SIGNALE
CRAIG	M	Fibrose du foie
WHITAKER	M	Cirrhose hépatique
WINDORFER	M	Hépatite chronique
CARTER	F	Cirrhose hépatique
PERLMUTTER	F	Fibrose du foie
BIRK	M	Hépatite chronique
WILLIAMS	F	Cirrhose hépatique
STANKLER	F	Hépatite chronique
WUEPPER	M	Hépatite chronique
CORTET	F	Cirrhose ?

LES ATTEINTES HEPATIQUES AU COURS

DES POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES

TABLEAU N° XII

IV - L'ALOPECIE

LEHNERT en I966 (I63), à l'occasion d'une revue de 37 malades présentant des endocrinopathies multiples associées à une candidose et pour lesquelles il suggérait le terme de "syndrome de candidose endocrinienne" remarquait l'existence d'une alopécie chez 6 patients. Un an plus tard, BLIZZARD (29) rapporte trois observations de malades présentant une alopécie totale sur une série de I6 observations d'ADDISON idiopathique, l'auteur était alors frappé par le fait que chacun de ces trois malades présentait en outre une hypoparathyroïdie idiopathique. STANKLER en I972 (267), à propos de la description d'une famille présentant une candidose et des endocrinopathies multiples dont l'un des membres présentait en outre une alopécie en aire, fait une revue de la littérature et regroupe 42 jeunes malades présentant des troubles des phanères associés à une candidose et à une endocrinopathie.

Dans les 27 observations où ces troubles sont décrits, 24 fois il existe une atteinte de la chevelure (99 % des cas), avec une alopécie en aire dans I3 cas (44 %). Les sourcils sont atteints chez IO patients (34 %), la pilosité axillaire chez 7 malades (25 %), la pilosité pubienne dans 9 cas (33 %) et les cils dans 4 cas (I5 %). Vingt cinq de ces vingt sept malades présentaient une hypoparathyroïdie, I6 présentaient une insuffisance surrénale, 4 une hypothyroïdie et 4 une maladie de BIERMER. Enfin un vitiligo était signalé chez 3 malades.

En ce qui nous concerne, sur l'ensemble des observations étudiées chez l'enfant, nous retrouvons une anomalie des phanères dans 22 observations soit dans environ I7 % des cas. Cette fréquence est pro-

blablement plus importante si l'on considère que ces anomalies ne sont pas toujours relevées dans les observations.

Le tableau n° XIII résume les différentes anomalies constatées. Il faut y remarquer que l'alopécie n'existe qu'en association avec l'hypoparathyroïdie à l'exception de l'observation de DRURY, encore que, à l'autopsie de ce jeune garçon, les parathyroïdes n'aient pas pu être identifiées.

Ne peut-on pas alors penser que l'alopécie et les troubles des phanères constatés au cours des polyendocrinopathies juvéniles soit plus un phénomène secondaire à la seule hypoparathyroïdie plutôt qu'une atteinte tissulaire autonome ?

AUTEURS	TROUBLES DES PHANERES	ASSOCIATIONS
THORPE	Cheveux secs et cassants	M P
SUTPHIN	Cheveux fins, clairsemés et sourcils absents à l'âge de I2 ans	M P A
LEONARD	Alopécie en aire à IO ans, cheveux clairsemés à I2 ans, absence de pilosité pubienne	P A T
PAPADATOS	Alopécie en aire, sourcils et cils clairsemés à 5 ans I/2	M P A
WHITAKER	Absence de pilosité pubienne ; sourcils et cheveux secs et clairsemés à I5 ans puis alopécie en aire	M P A G T B S H
FORBES	Cheveux très courts à 3 ans puis chute importante de ceux-ci. Alopécie en aire ultérieure	P A
CRAIG	Alopécie en aire à 7 ans persistante jusqu'au décès à I2 ans (examen histologique d'autopsie : absence de follicules pileux dans les aires d'alopécie, épithélium atrophique, infiltrations inflammatoires diffuses autour des follicules)	M P A S
CRAIG	Alopécie en aire à 7 ans, repousse à onze ans	M P A
CARTER	Cheveux et sourcils clairsemés, fins et cassants puis chute progressive	P A T
Mc MAHON	Chute importante des cheveux à 7 ans ; pilosité pubienne et axillaire très clairsemée à 2I ans	M P A B S
MORSE	Cheveux fins, cassants et clairsemés à I8 ans	M P B S
MORSE	Cheveux fins, cassants et clairsemés à onze ans	P A G B S
GASS	Alopécie totale à 5 ans, alopécie partielle à I5 ans	M P A

AUTEURS	TROUBLES DES PHANERES	ASSOCIATIONS
KUNIN	Cheveux fins et cassants, pilosité axillaire et pubienne clairsemée à 20 ans	M P A B S
KENNY	Alopécie en aire, absence de pilosité pubienne et axillaire à I5 ans	M P A T S
WUEPPER	Pilosité axillaire et pubienne absente à 20 ans	M A T S H
DRURY	Alopécie en aire, dépilation des cils et des sourcils à 5 ans, alopécie complète à 8 ans, repousse à 9 ans, alopécie totale à I5 ans ; au moment du décès à 24 ans, absence complète de pilosité sur tout le corps	M P A G T B
DRURY	Alopécie en aire à onze ans	M A S
PEILLON	Alopécie régressive après traitement de l'hypoparathyroïdie	M P A
STANKLER	Cils et sourcils très clairsemés, chute des cheveux	M P
VAZQUEZ	Alopécie, pilosité sexuelle clairsemée	M P A G T B
JEHANNE	Cheveux clairsemés, grande plaque d'alopécie occipitale	M P G S

TABLEAU XIII : ALOPECIE ET TROUBLES DES PHANERES AU COURS DES POLYENDOCRINOPATHIES JUVENILES

M = Moniliase
P = Hypoparathyroïdie
A = Addison
G = Hypogonadisme
T = Thyréopathie
B = Biermer
S = Stéatorrhée
H = Atteinte hépatique

V - LE VITILIGO

La constatation d'un vitiligo au cours des endocrinopathies de l'adulte est actuellement un fait bien connu et relativement fréquent.

Si l'incidence du vitiligo atteint I % de la population générale (LERNER, I68), il est présent dans 8 % des cas de BIERMER ou d'hypoparathyroïdie. Dans une étude récente portant sur I02 cas de vitiligo, HOWITZ et SCHWARTZ (I35) ont découvert, par des tubages systématiques, 20 achlorhydries s'accompagnant I6 fois d'anticorps anti-muqueuse gastrique et relevant 8 fois d'une authentique anémie de BIERMER. D'autre part, 6 de leurs malades présentaient une maladie thyroïdienne, représentée 2 fois par une maladie de HASHIMOTO. Bien qu'un vitiligo puisse s'observer au cours des insuffisance surrénales idiopathiques, aussi bien que tuberculeuses, il semble exister une corrélation plus grande entre vitiligo et atteinte endocrinienne avec perturbation auto-immunitaire (BROSTOFF (38), BURNS-COX (4I)). L'association du vitiligo avec d'autres maladies auto-immunes est également possible : myasthénie, polyarthrite rhumatoïde (DURANGE, 83). L'existence d'anticorps anti-mélanine, la présence d'infiltrats lymphoïdes à la périphérie des zones de dépigmentation (LERNER, I68), permettent de penser que même si l'agression auto-immune n'est pas la cause déclenchante du vitiligo, elle joue un rôle important dans sa perpétuation et dans son extension.

En I973, PERROT, POUSSET et TOURNIAIRE (229) étudient les corrélations qui peuvent exister entre vitiligo et thyréopathies :

- sur un groupe de 200 malades atteints de vitiligo (II6 femmes et 84 hommes) une affection thyroïdienne est trouvée chez 4I d'entre eux, soit dans 20 % des cas. Dans I4 cas il existe également un

diabète. La fréquence varie suivant le sexe (29 % chez la femme et 8,3 % chez l'homme)

- sur 4 627 sujets hospitalisés dans le service d'Endocrinologie de l'Hôpital de l'ANTIQUAILLE (Pr. GUINET) entre I963 et I972 et présentant une maladie thyroïdienne, 4I sont porteurs de vitiligo, soit 0,9 ‰. Chez 7 d'entre eux, il existe en outre un contexte pathologique plus riche, comportant une anémie de BIERMER (2 cas), un diabète (4 cas), un lupus érythémateux aigu disséminé (I cas), une insuffisance surrénale (I cas).

Un contexte familial est retrouvé chez 5 malades en ce qui concerne le vitiligo (5/4I = I2 %), chez 2 malades en ce qui concerne une affection thyroïdienne (4,8 %), chez 2 malades en ce qui concerne à la fois le vitiligo et une affection thyroïdienne (4,8 %).

L'affection thyroïdienne est représentée chez 27 malades par une hyperthyroïdie (25 fois une maladie de BASEDOW, I2 fois il s'agit d'un goître simple. Dans un seul cas, il est observé l'association myxoedème primitif-diabète-vitiligo chez une femme de 60 ans.

En ce qui concerne les observations d'atteintes polyendocriniennes juvéniles il apparaît, que la fréquence de survenue d'un vitiligo dans ce cadre est nettement moins importante que dans les séries précédentes qui correspondent quant à elles essentiellement à des observations d'adultes.

Nous ne retrouvons effectivement l'existence d'un vitiligo que dans deux cas :

- dans l'observation de FISHER (95) (jeune malade ayant présenté une moniliase à 3 mois, une hypoparathyroïdie à 6 ans, une insuffisance surrénale idiopathique à I4 ans), le vitiligo semble être apparu

en même temps que s'est développée l'insuffisance surrénale

- dans l'observation de SJOBERG (262) (jeune fille ayant présenté une hypoparathyroïdie à I2 ans, une moniliase à I3 ans, une anémie de BIERMER à 22 ans), le vitiligo est constaté pour la première fois à l'âge de 2I ans.

Sur ces données et compte tenu de sa fréquence de survenue de I % dans la population générale, il n'est pas possible de reconnaître au vitiligo une place particulière dans le syndrome pluri-glandulaire juvénile, contrairement à ce qui a été clairement démontré chez l'adulte. De toutes façons, il semble que les endocrinopathies avec lesquelles le vitiligo se trouve le plus volontiers associé chez l'adulte soient différentes de celles que l'on observe dans les polyendocrinopathies juvéniles. Il s'agit en effet plus particulièrement de l'hyperthyroïdie (20 % des cas) et du diabète (7 % des cas) selon la statistique de PERROT (229).

DISCUSSION PATHOGENIQUE

I - LA THEORIE INFECTIEUSE

I° La théorie virale

- Certains auteurs tels que CRAIG (64), WILLIAMS (290), WHITAKER (288), FRIEDMAN (104), HUNG (137) et Mac MAHON (182), ont proposé une étiologie virale en se fondant sur l'aspect de cirrhose hépatique post-nécrotique observée parfois au cours du syndrome.

- FRIEDMAN a émis l'hypothèse que le virus de l'hépatite infectieuse pourrait en être l'agent. Cette hypothèse est retenue par WHITAKER qui explique ainsi la survenue d'une cirrhose hépatique, de type post-hépatitique, chez son malade, d'autant plus que les lésions surrénaliennes retrouvées à l'autopsie sont typiques de celles observées au cours de l'atrophie surrénale de type cyto-toxique.

- En faveur d'une étiologie virale, il faut citer également l'observation de WILLIAMS dont le patient a présenté une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale à la suite d'une méningo-encéphalite. DI GEORGE (71) décrit, à l'autopsie, des lésions surrénaliennes qui ressemblent à celles causées par l'histoplasmose et Mac MAHON (182) a identifié chez son patient l'histoplasta-capsulatum, agent de cette affection. CURTIS (65) enfin rapporte un cas avec inclusions cytomégaliques.

- Le syndrome pourrait ainsi être dû, comme le conclut HUNG (137), à la destruction simultanée des parathyroïdes, des surrénales et des autres glandes endocrines par une infection spécifique. Cependant, toutes les études, en vue de mettre en évidence un facteur infectieux au cours des autopsies pratiquées ont toujours été négatives. Certes, la présence d'infiltrats lymphocytaires constatée dans de nombreux organes est

I - LA THEORIE INFECTIEUSE

I° La théorie virale

- Certains auteurs tels que CRAIG (64), WILLIAMS (290), WHITAKER (288), FRIEDMAN (104), HUNG (137) et Mac MAHON (182), ont proposé une étiologie virale en se fondant sur l'aspect de cirrhose hépatique post-nécrotique observée parfois au cours du syndrome.

- FRIEDMAN a émis l'hypothèse que le virus de l'hépatite infectieuse pourrait en être l'agent. Cette hypothèse est retenue par WHITAKER qui explique ainsi la survenue d'une cirrhose hépatique, de type post-hépatitique, chez son malade, d'autant plus que les lésions surrénaliennes retrouvées à l'autopsie sont typiques de celles observées au cours de l'atrophie surrénale de type cyto-toxique.

- En faveur d'une étiologie virale, il faut citer également l'observation de WILLIAMS dont le patient a présenté une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale à la suite d'une méningo-encéphalite. DI GEORGE (71) décrit, à l'autopsie, des lésions surrénaliennes qui ressemblent à celles causées par l'histoplasmose et Mac MAHON (182) a identifié chez son patient l'histoplasta-capsulatum, agent de cette affection. CURTIS (65) enfin rapporte un cas avec inclusions cytomégaliques.

- Le syndrome pourrait ainsi être dû, comme le conclut HUNG (137), à la destruction simultanée des parathyroïdes, des surrénales et des autres glandes endocrines par une infection spécifique. Cependant, toutes les études, en vue de mettre en évidence un facteur infectieux au cours des autopsies pratiquées ont toujours été négatives. Certes, la présence d'infiltrats lymphocytaires constatée dans de nombreux organes est

compatible avec une affection virale, mais il est plus probable que ce ne soit là, comme on le reverra, qu'un aspect témoignant d'un processus auto-immunitaire.

A l'heure actuelle il ne semble de toutes façons plus raisonnable de retenir une étiologie virale à l'origine de ces destructions glandulaires multiples.

2° Théorie reconnaissant la candidose comme primum movens de la destruction pluritissulaire.

Pour les premiers auteurs, CRAIG (64) en particulier, le fait que la moniliase précède le plus souvent les altérations endocriniennes, pouvait évoquer sa responsabilité directe dans le syndrome. On oppose à cette conception les éléments suivants :

- le candida albicans n'a jamais été retrouvé dans les glandes surrénales, les parathyroïdes, ou les autres organes prélevés à l'autopsie de ces enfants

- les manifestations endocriniennes peuvent, dans certains cas, précéder l'apparition de la moniliase

- enfin dans la fratrie des malades présentant une triade de WHITAKER, nous avons noté d'assez nombreux cas où des déficits endocriniens apparaissent en dehors même de l'existence de toute infection mycosique.

Toutefois, des hypothèses plus récentes et plus élaborées (SHANNON (257), SJOBERG (262)) évoquent la possibilité que des toxines, produites par le candida albicans, ou la levure elle-même soient déversées dans le courant circulatoire, altèrent le tissu de la glande et entraînent une réaction auto-immunitaire avec formation d'anticorps anti-parathyroïde, anti-surrénale ou anti-autres organes lésés, qui

achèveraient alors le travail de destruction des glandes endocrines. SHANNON émet l'hypothèse que l'affection pourrait être liée à un déficit primitif génétique des téguments qui prédisposent à la moniliase, le candida étant secondairement responsable de l'atteinte tissulaire progressive, soit directement par une toxine soit indirectement comme antigène à réaction croisée.

A l'inverse, la moniliase a souvent été interprêtée comme étant une simple conséquence de l'hypoparathyroïdie du fait de la fréquence toute particulière de l'association moniliase-hypoparathyroïdie. Le fait que les troubles trophiques des muqueuses, de la peau et des ongles, puissent précéder les manifestations cliniques et biochimiques patentes de l'hypoparathyroïdie, a fait envisager l'existence d'une phase initiale d'hypoparathyroïdie infra-clinique, génératrice de dystrophies, prédisposant à la candidose (WAGNER, 286). Il y aurait donc greffe de la moniliase sur un terrain altéré.

Mais contre cette hypothèse, il faut retenir :

- que la moniliase n'existe jamais au cours de l'hypoparathyroïdie post-opératoire ou lors de la pseudo-hypoparathyroïdie (DI GEORGE, 71)

- et que la moniliase ne disparaît pas avec le traitement de l'hypoparathyroïdie.

En réalité, dans la pathogénie de ce syndrome complexe, l'étude des observations de la littérature et l'analyse des travaux les plus récents dans le domaine de la pathologie auto-immune permet de dégager deux notions qui semblent fondamentales :

. l'existence de mécanismes auto-immunitaires

. l'existence de facteurs génétiques

II - LA THEORIE AUTO-IMMUNITAIRE

L'existence d'anticorps anti-organe dans cetaines affections endocriniennes a longtemps résumé les relations entre endocrinopathies et immunologie. La provocation expérimentale de thyroïdite, puis d'autres affections endocriniennes, le perfectionnement des méthodes immunologiques, notamment celles concernant la réactivité cellulaire, ont permis d'élargir considérablement ces inter-relations, sans cependant toujours les éclaircir totalement.

Nous rappellerons tout d'abord quelques principes de base d'immunopathologie et les principales méthodes de mise en évidence d'une réaction immunitaire, utilisées chez l'homme, avant de décrire les interférences immunologiques constatées au cours des maladies endocriniennes et plus particulièrement de ces polyendocrinopathies juvéniles.

I - RAPPEL IMMUNOLOGIQUE

I° Réaction immunitaire et hypersensibilité

Il convient tout d'abord de distinguer "réaction immunitaire" et réaction d'hypersensibilité, cette dernière étant la réaction inflammatoire déclenchée par le phénomène immunologique. Une réaction immunitaire peut exister contre un organe ou une hormone, en l'absence de toute réaction d'hypersensibilité. Il n'y a, dans ce cas, aucun phénomène pathologique qui soit la conséquence de la réaction immunitaire. Bien plus, une telle réaction immunitaire est la conséquence habituelle de la lésion, d'autre origine, de l'organe considéré. Ceci se rencontre d'une façon particulièrement fréquente dans le cas des anticorps anti-organe, mais peut aussi se voir

dans les réactions d'immunité cellulaire. Il faut donc admettre que la présence d'une réaction immunitaire contre une glande endocrine ou sa sécrétion ne puisse être que le témoin d'une lésion de cet organe, et non la cause (BERTHAUX, 20).

2° Antigènes d'organe et auto-antigènes

Il est classique de parler " d'auto-anticorps" et de réaction "auto-immune". Dans la mesure où l'organe même du sujet ne sert pas à mettre en évidence la réaction immunitaire, il est abusif de parler d'auto-immunité, car il peut s'agir d'une réaction contre les allo-antigènes portés par l'organe d'un autre sujet et qui sont absents chez le malade. Si le tissu du malade sert à la réaction, rien ne prouve alors que la réaction se fasse contre les antigènes tissulaires normaux et non contre un constituant anormal de ce tissu (virus lent intra-cellulaire par exemple). Il serait donc en réalité plus correct de parler de réaction anti-organe et non d'auto-immunité.

3° Immunité humorale, immunité cellulaire, tolérance

La production d'anticorps et celle de cellules sensibilisées réagissant directement avec l'antigène, paraissent avoir une origine distincte

- l'immunité à médiation cellulaire est fonction de la présence de lymphocytes thymo-dépendants, conditionnés par la présence d'un thymus durant la période foetale. Les "T lymphocytes" sont présents dans la circulation générale et les aires paracorticales ganglionnaires. Ce sont eux qui répondent à la phytohémagglutine dans le test de transformation lymphocytaire

- l'immunité à médiation humorale est fonction de la présence de lymphocytes médullo-dépendants, non conditionnés par le thymus.

Chez les oiseaux existe un analogue du thymus, la bourse de Fabricius, dont la présence durant la vie foetale conditionne les capacités de réponse en anticorps.

- la tolérance naturelle est l'absence de réponse d'un individu envers un antigène. Elle pourrait être acquise par le premier contact avec cet antigène durant la vie foetale. Un individu n'a donc, à l'état normal, pas de réponse envers ses propres antigènes d'organe.

D'après les conceptions classiques jusqu'il y a peu d'années, les maladies auto-immunitaires idiopathiques résultaient du brusque développement d'une "lignée cellulaire interdite", qui, normalement, aurait dû avoir disparu pendant la vie embryonnaire, au contact des antigènes tissulaires en circulation (Mac KAY, I80). Les lymphocytes de cette lignée se mettent à sécréter des anticorps contre un constituant de l'organisme, qu'ils ne reconnaissent plus, comme lui appartenant en propre.

Il est actuellement démontré que la tolérance de l'organisme à ses propres constituant ne représente pas un état simple, acquis une fois pour toutes pendant la vie embryonnaire. Au contraire, il est certain qu'à peu près tous les tissus libèrent des antigènes, suscitant de la part des cellules immuno-compétantes des réponses faibles ou nulles. Parfois, lorsqu'ils se fixent au niveau des récepteurs immuno-globuliniques, localisés au niveau de certains lymphocytes, les antigènes, au lieu de les stimuler, les bloquent, entraînant la tolérance des immunocytes. Les "T lymphocytes" (nés ou ayant séjourné dans le thymus) sont ainsi tolérants à de faibles concentrations d'antigènes et de plus inhibent les réactions des lymphocytes B (nés dans la moelle osseuse) qui, sinon, donnent naissance à des cellules plasmocytaires sécrétrices d'anticorps dès qu'ils sont stimulés. Inversement, la production d'anticorps en grande

quantité par les lymphocytes B peut sensibiliser les cellules T et les entraîner à jouer un rôle d'éléments destructeurs de cellules, libérant l'antigène qui les a stimulées. La tolérance auto-immunitaire constitue donc un état assez instable, en acquisition et remaniements constants. Elle peut être rompue par deux séries d'évènements : soit l'apparition d'antigènes anormaux, soit une altération du système immunitaire.

- Le premier état se produit, par exemple, lors de la dégradation d'une substance normale, jusque-là parfaitement tolérée : le bouleversement de sa structure tertiaire va mettre au jour de nouveaux sites antigéniques qui seront immunogènes.

- La deuxième condition est en général acquise progressivement. Mais des éléments génétiques peuvent jouer un rôle. Le plus souvent, elle relève paradoxalement d'une déficience immunitaire, en particulier d'une diminution de la fonction des lymphocytes T, contrôlant normalement les lymphocytes B, producteurs d'anticorps (BASTENIE, I3).

4° Les différents mécanismes des lésions immuno-pathologiques

Une réaction d'hypersensibilité peut être due, soit à la présence d'anticorps (immunité humorale), soit à la réaction directe des cellules sensibilisées avec l'antigène (immunité à médiation cellulaire).

a) Dans l'hypersensibilité humorale, trois types de réactions peuvent être observés :

. La réaction d'anaphylaxie, c'est l'"allergie" réaginique classique. Elle est liée à la présence d'une catégorie particulière d'anticorps, les IgE, fixés sur certaines cellules (mastocytes notamment). Ce mécanisme n'entre qu'exceptionnellement en jeu dans la pathologie endocrinienne

. La réaction de cytolyse est liée à la destruction de cellules-cible par des anticorps fixant le complément. La présence de celui-ci est donc nécessaire à la lyse cellulaire.

. Les maladies des complexes immuns sont les affections liées au dépôt de complexes antigènes-anticorps-compléments, le plus souvent en excès d'antigènes, dans les cellules et surtout dans les vaisseaux d'un organe. La forme la mieux individualisée en est le phénomène d'Arthus. La place de ce type d'accident est très grande en pathologie et ne fait que s'accroître ; mais il n'existe que peu de phénomènes de ce type démontrés en pathologie endocrinienne à l'heure actuelle.

b) L'immunité à médiation cellulaire ne déclenche qu'un type de réactions : l'hypersensibilité retardée (HSR), caractérisée par une infiltration interstitielle par des cellules mononucléées (lymphocytes et macrophages). Divers facteurs solubles dits "lymphokines", sécrétés par ces lymphocytes "thymo-dépendants", seraient à l'origine de ce phénomène : il s'agit du LNPF (Lymph Node Permeability Factor) favorisant l'extravasation cellulaire au point de contact avec l'antigène, du MIF (Migration Inhibiting Factor) favorisant la fixation sur place des macrophages, du MF (Mitogen Factor) favorisant la multiplication des lymphocytes (II9). De plus, les lymphocytes en multiplication sont doués d'une activité cytotoxique propre et non spécifique. C'est ce type de réaction qui semble le plus souvent en cause dans la lésion d'un organe et tout particulièrement en pathologie endocrinienne (BERTHAUX, 20).

5° Méthodes de mise en évidence des réactions immunitaires anti-organe chez l'homme (233).

Nous avons vu que la mise en évidence d'une telle réaction ne prouve, ni qu'il y a auto-immunisation, ni que celle-ci soit responsable d'une lésion pathologique. L'analogie avec les affections expérimentales permet cependant de penser que la présence de telles réactions est un argument de valeur pour évoquer une pathologie immunitaire.

a) Les méthodes de mise en évidence d'anticorps humoraux anti-organe sont très nombreuses :

- réaction de précipitation en milieu liquide ou en gelose (OUCHDERLONY)
- réaction d'hémagglutination passive (BOYDEN)
- réaction de fixation du complément (ROITT et DONIACH)
- réaction d'immunofluorescence directe (COONS)
- réaction d'immunofluorescence indirecte (COONS)
- mesure par dosages radio-immunologiques du pouvoir de fixation maximum du sérum vis à vis de l'antigène (MORI)

b) Les méthodes de mise en évidence d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire envers un antigène d'organe sont de développement plus récent. Elles paraissent, nous le reverrons, avoir une corrélation plus étroite avec la pathologie endocrinienne :

- l'injection intra-dermique d'antigènes d'organe a rarement été pratiquée malgré quelques résultats intéressants (BUCHANAN, 40)
- le test de transformation lymphoblastique (PEARMAIN, 1963) traduit la multiplication des lymphocytes circulants (donc surtout thymo-dépendants) en présence de l'antigène d'organe. Il n'y a pas de relation entre le résultat de ce test et le taux, ou même la présence, d'anticorps anti-organe. Assez peu d'antigènes endocriniens ont été étudiés au moyen de ce test (REINERT, 243).
- Le test de l'inhibition de migration des leucocytes du sang périphérique a été pratiqué, par contre, dans de nombreuses affections endocriniennes où une pathogénie immunitaire a été invoquée. Il semble donner une assez bonne corrélation clinique, comme nous le reverrons (SOBORG (263), BENDIXEN (I4), GOUST (II8), MOULIAS (206), BERTHAUX (20), MULLER-BERAT (2I2)).

- Le test des rosettes consiste à numérer les lymphocytes capables d'agglutiner autour d'eux des hématies sur lesquelles des antigènes d'organe ont été fixés passivement. La corrélation n'est pas étroite avec l'immunité cellulaire car les cellules formatrices de rosettes peuvent être aussi bien médullo-dépendantes que thymo-dépendantes.

- Le test de cyto-toxicité in vitro des lymphocytes (SHIMAZAKI, 1968) serait le seul capable de traduire directement une action nocive de la réaction immunitaire cellulaire. Malheureusement, sa technique est beaucoup plus lourde que celle des tests précédents et ne traduit pas exactement ce qui se passe in vivo.

La description de l'ensemble de ces méthodes peut être consultée dans le travail de PIOTTI (233). La majorité de celles-ci et tout particulièrement celles qui explorent les phénomènes immunitaires à médiation cellulaire, ne peuvent constituer malheureusement des examens de routine et ne sont l'apanage que de certains laboratoires de recherche.

Nous aurons pour but maintenant de rassembler les divers résultats rapportés dans la littérature concernant l'enquête immunologique au cours de ces polyendocrinopathies, résultats très en faveur, comme nous allons le voir, d'une pathogénie "auto-immune".

II - LES ANTICORPS HUMORAUX ORGANO-SPECIFIQUES

I° Les anticorps anti-parathyroïdiens

Une et probablement deux variétés d'auto-anticorps réagissant avec des antigènes non encore caractérisés mais distincts de la parathormone sont décelées par immunofluorescence ou par fixation du complément chez environ 40 % des malades atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique (SELIGMANN, 255).

- Le test des rosettes consiste à numérer les lymphocytes capables d'agglutiner autour d'eux des hématies sur lesquelles des antigènes d'organe ont été fixés passivement. La corrélation n'est pas étroite avec l'immunité cellulaire car les cellules formatrices de rosettes peuvent être aussi bien médullo-dépendantes que thymo-dépendantes.

- Le test de cyto-toxicité in vitro des lymphocytes (SHIMAZAKI, 1968) serait le seul capable de traduire directement une action nocive de la réaction immunitaire cellulaire. Malheureusement, sa technique est beaucoup plus lourde que celle des tests précédents et ne traduit pas exactement ce qui se passe in vivo.

La description de l'ensemble de ces méthodes peut être consultée dans le travail de PIOTTI (233). La majorité de celles-ci et tout particulièrement celles qui explorent les phénomènes immunitaires à médiation cellulaire, ne peuvent constituer malheureusement des examens de routine et ne sont l'apanage que de certains laboratoires de recherche.

Nous aurons pour but maintenant de rassembler les divers résultats rapportés dans la littérature concernant l'enquête immunologique au cours de ces polyendocrinopathies, résultats très en faveur, comme nous allons le voir, d'une pathogénie "auto-immune".

II - LES ANTICORPS HUMORAUX ORGANO-SPECIFIQUES

I° Les anticorps anti-parathyroïdiens

Une et probablement deux variétés d'auto-anticorps réagissant avec des antigènes non encore caractérisés mais distincts de la parathormone sont décelées par immunofluorescence ou par fixation du complément chez environ 40 % des malades atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique (SELIGMANN, 255).

- Le test des rosettes consiste à numérer les lymphocytes capables d'agglutiner autour d'eux des hématies sur lesquelles des antigènes d'organe ont été fixés passivement. La corrélation n'est pas étroite avec l'immunité cellulaire car les cellules formatrices de rosettes peuvent être aussi bien médullo-dépendantes que thymo-dépendantes.

- Le test de cyto-toxicité in vitro des lymphocytes (SHIMAZAKI, 1968) serait le seul capable de traduire directement une action nocive de la réaction immunitaire cellulaire. Malheureusement, sa technique est beaucoup plus lourde que celle des tests précédents et ne traduit pas exactement ce qui se passe in vivo.

La description de l'ensemble de ces méthodes peut être consultée dans le travail de PIOTTI (233). La majorité de celles-ci et tout particulièrement celles qui explorent les phénomènes immunitaires à médiation cellulaire, ne peuvent constituer malheureusement des examens de routine et ne sont l'apanage que de certains laboratoires de recherche.

Nous aurons pour but maintenant de rassembler les divers résultats rapportés dans la littérature concernant l'enquête immunologique au cours de ces polyendocrinopathies, résultats très en faveur, comme nous allons le voir, d'une pathogénie "auto-immune".

II - LES ANTICORPS HUMORAUX ORGANO-SPECIFIQUES

I° Les anticorps anti-parathyroïdiens

Une et probablement deux variétés d'auto-anticorps réagissant avec des antigènes non encore caractérisés mais distincts de la parathormone sont décelées par immunofluorescence ou par fixation du complément chez environ 40 % des malades atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique (SELIGMANN, 255).

BLIZZARD en I966 (27), sur 74 observations d'hypoparathyroïdie idiopathique dont I8 étaient associées à une maladie d'ADDISON, retrouve 28 fois des anticorps anti-parathyroïdiens positifs, soit dans 38 % des cas. Cette fréquence est significativement plus élevée que celle des réactions positives chez les témoins (6 % chez 245 sujets). En I969, IRVINE (I44) retrouve le même pourcentage mais ne note pas de différence significative entre la fréquence de ces anticorps lorsque l'hypoparathyroïdie est isolée ou lorsqu'elle s'associe à des déficits pluriglandulaires.

Inversement, des anticorps anti-parathyroïdiens peuvent être mis en évidence dans le sérum de malades présentant une autre endocrinopathie "idiopathique" ou une atteinte endocrinienne multiple respectant les parathyroïdes. BLIZZARD (29) met ainsi en évidence des anticorps anti-parathyroïdiens dans 38 % des cas d'une série de II8 malades présentant une insuffisance surrénale chronique idiopathique et dans I2 % des cas chez 49 malades présentant une thyroïdite de HASHIMOTO.

En ce qui concerne les polyendocrinopathies juvéniles, sur l'ensemble des observations étudiées, 45 fois des anticorps antiparathyroïdiens ont été recherchés. Ils sont retrouvés 22 fois alors qu'il existe une hypoparathyroïdie patente, et 8 fois en l'absence de tout signe clinique d'insuffisance parathyroïdienne. Dans cette deuxième éventualité, ils sont alors le plus souvent associés à d'autres anticorps sériques (anti-surrénaliens ou anti-muqueuse gastrique) et toujours à une autre endocrinopathie cliniquement patente.

2° Les anticorps anti-surrénaliens

Une revue générale des différentes statistiques publiées depuis une quinzaine d'années, concernant la recherche des auto-anticorps réagissant en immunofluorescence et en fixation du complément avec la

surrénale humaine, a été présentée par MORNEX et POUSSET (202) en I97I. On peut y noter que des sujets indemnes d'affection surrénalienne n'ont pas d'anticorps anti-surrénaliens (dans la série de WUEPPER (293) en effet un seul des 563 sérums examinés donnait une réponse positive). Dans l'insuffisance surrénale chronique les anticorps sont exceptionnellement retrouvés lorsqu'il s'agit d'une étiologie tuberculeuse alors qu'ils sont présents dans environ 50 % des cas lorsqu'il s'agit d'une insuffisance surrénale chronique idiopathique (BLIZZARD (29), IRVINE (I4I, I43), POUSSET (235, 236), SPINNER (266), WUEPPER (293)).

La mise en évidence d'anticorps anti-surrénaliens semble être encore plus fréquente lorsque la maladie d'ADDISON idiopathique est associée à d'autres endocrinopathies. Ainsi en témoignent les deux statistiques suivantes qui ne concernent toutefois pas exclusivement des observations infantiles :

- celle d'IRVINE (I4I) concernant I74 malades qui présentent une insuffisance surrénale dont 83 dans le cadre d'une atteinte pluriglandulaire ; les anticorps anti-surrénaliens y sont retrouvés dans I09 cas (plus de 60 %).

- La statistique récente de NERUP (2I5) apparaît assez significative : sur 27 malades présentant une insuffisance surrénale chronique associée à une autre affection auto-immune, 24, soit 90 %, présentent des anticorps anti-surrénaliens alors que sur 43 malades présentant une maladie d'ADDISON idiopathique isolée, 28, soit 65 % seulement présentent des anticorps.

Inversement, des anticorps anti-surrénaliens peuvent être retrouvés au cours d'autres affections endocriniennes, qu'elles soient isolées ou qu'elles surviennent dans un contexte d'atteintes endocriniennes multiples :

- Au cours de l'hypoparathyroïdie idiopathique isolée, dans 9 % des cas chez 56 malades de BLIZZARD (27) et dans 5,8 % des cas chez 69 malades d'IRVINE (I4I).

- Sur I06 patients présentant différentes endocrinopathies et d'autres affections d'origine probablement auto-immune, NERUP (2I5) note 3 fois des anticorps anti-surrénaliens sur I33 diabètes sucrés, une fois sur 47 hypothyroïdies, une fois sur 47 thyroïdites de HASHIMOTO, une fois sur 5 hypoparathyroïdies et 0 fois sur 28 anémies pernicieuses ; mais il ne s'agit ici, dans la grande majorité des cas que d'observations d'adultes.

En ce qui concerne les observations de polyendocrinopathies juvéniles que nous avons étudiées, 84 fois des anticorps anti-surrénaliens ont été recherchés. Ils ont été retrouvés 53 fois lorsque l'enfant présentait une insuffisance surrénale patente et deux fois seulement en l'absence de tout signe clinique d'ADDISON (Il existait uniquement dans ces cas une hypoparathyroïdie et une moniliase). Enfin dans 3 observations la découverte d'anticorps sériques a précédé de 6 mois à 2 ans les premières manifestations de l'insuffisance surrénale.

- MORNEX (200, 202) insiste sur l'importance de l'appréciation de façon quantitative de cette présence d'anticorps. Pour la méthode d'immunofluorescence, la réponse maxima, correspondant à un sérum très riche en anticorps, est obtenue avec une dilution à I/64 ; c'est le cas dans un assez grand nombre de nos observations. A l'inverse, il faut admettre que la limite inférieure permettant d'affirmer la "rétraction corticale" se situe à une dilution au I/8.

- En outre, l'ancienneté de la maladie est certainement à prendre en considération dans l'interprétation de la présence ou de l'absence des anticorps sériques. En effet, les chances de trouver des anti-

corps diminuent au fur et à mesure que l'on s'éloigne du début de la maladie. WUEPPER (293) trouve I4 sérums positifs sur 22 cas d'ADDISON idiopathique ; onze fois ils avaient été prélevés dans l'année suivant la découverte de la maladie et 3 fois seulement plus tard. POUSSET (236) rapporte une observation dans laquelle des anticorps étaient présents à une dilution de I/I6 chez une enfant de I2 ans, trois mois après la découverte de la maladie ; un an plus tard, ils n'étaient pas retrouvés. WUEPPER suppose que l'antigène surrénalien doit être présent en quantité suffisante pour induire l'apparition d'anticorps. C'est probablement la diminution progressive des résidus cellulaires qui fait diminuer et s'annuler le taux des anticorps circulants.

Notre observation en est un exemple assez frappant, sur l'ensemble des anticorps sériques recherchés (tableau n° II, p.23 seuls sont présents dans le sérum et à un taux élevé, les anticorps anti-facteur intrinsèque. Ce phénomène tient probablement au fait que la recherche de ces différents anticorps a été pratiquée au moment même où se constituait la maladie de BIERMER alors que les déficits endocriniens étaient déjà plus ou moins anciens.

. 3° Anticorps anti-ovarien, anti-testiculaire, anti-spermatique et anti-trophoblastique

Sur une série de 3I Addisoniens (23 idiopathiques et 8 tuberculeux), TURKINGTON et LEBOVITZ (28I) trouvent 7 cas d'insuffisance gonadique primaire (soit 23 %). IRVINE (I43) fait les mêmes constatations, dans un groupe de 97 patients atteints d'insuffisance surrénale idiopathique ; 40 sujets présentaient des anticorps anti-surrénaliens, 5 des anticorps anti-ovariens et anti-testiculaires et 3 des anticorps actifs contre le tissu trophoblastique. Toutes les malades avaient soit une aménorrhée primaire soit une ménopause précoce. Par contre, aucune des

324 patientes normales, ménopausées ou Addisoniennes tuberculeuses n'avaient de tels anticorps. L'auteur évoque ultérieurement (I46) la possibilité de réaction croisée entre antigènes ovariens, testiculaires, et trophoblastiques. Ces données immunologiques concordaient en outre parfaitement avec les constatations anatomiques (bandelettes fibreuses, infiltration lymphocytaire et plasmocytaire dont l'intensité croissait en fonction du développement respectif des follicules). Le traitement des coupes avec du sérum riche en anticorps montrait que la fluorescence se fixait essentiellement sur les follicules en voie de développement et fort peu sur les follicules quiescents.

Enfin, les malades porteurs d'une insuffisance gonadique primitive isolée, sans ADDISON associé, ne présentent en général pas dans leur sérum d'anticorps anti-ovariens, anti-testiculaires ou anti-trophoblastes (I45).

IRVINE (I46) conclut que si les antigènes thyroïdiens, gastriques et parathyroïdiens sont spécifiques d'organe et ne présentent pas de réactivité croisée, par contre, la défaillance ovarienne prématurée dans l'ADDISON idiopathique semblerait être due au fait que certaines Addisoniennes idiopathiques développent une réaction immunitaire à certains antigènes de cellules productrices de stéroïdes qui se trouvent aussi bien dans le cortex surrénal que dans l'ovaire. Les malades ne présentant pas d'atteinte gonadique développeraient uniquement des anticorps réactifs contre des antigènes spécifiques du cortex surrénalien et qui n'existent pas dans l'ovaire.

La statistique de NERUP (2I5), vient, semble-t-il, confirmer pleinement ces données en montrant l'existence d'anticorps anti-ovaire chez I7 patients sur 93 présentant un ADDISON idiopathique (soit I8 %). Mais ces anticorps ne sont trouvés que chez les malades présentant éga-

lement des anticorps anti-surrénaliens (I3/45 soit 29 %), 6 de ces patientes présentaient une insuffisance gonadique cliniquement patente.

Si l'on reprend enfin la statistique de VAZQUEZ (284) colligeant 27 cas d'insuffisance gonadique primitive au cours de syndromes d'atteintes pluriglandulaires, on peut noter que dans 23 cas existe un ADDISON associé (dans les 4 cas où n'existaient pas d'ADDISON, les anticorps anti-surrénaliens n'ont pas été recherchés).

En ce qui concerne les I4 observations d'insuffisance gonadique que nous avons relevées sur l'ensemble des polyendocrinopathies juvéniles, I2 fois il existe une maladie d'ADDISON associée,

des anticorps anti-surrénaliens sont retrouvés	II fois
des anticorps anti-ovariens	8 fois
des anticorps anti-testicule	5 fois
des anticorps anti-spermatique	3 fois
des anticorps anti-trophoblaste	2 fois

Il semble donc, en ce qui concerne l'insuffisance gonadique, au cours de ces syndromes pluriglandulaires, qu'il faille reconnaître une relation plus particulière entre l'atteinte surrénalienne et gonadique dont le témoin serait la présence dans le plasma d'anticorps anti-"cellules productrices de stéroïdes" (I52, I95).

4° Les anticorps anti-thyroïdiens

Historiquement, c'est au cours de la thyroïdite de HASHIMOTO et du myxoedème primitif que l'on a, pour la première fois, apporté simultanément des arguments solides en faveur d'une composante auto-immune et réalisé des modèles expérimentaux convaincants. Les principaux faits à retenir, qui résultent en particulier des études de ROITT et DONIACH (248) sont les suivants :

on trouve, en pathologie humaine, trois variétés d'auto-anticorps réagissant avec des antigènes bien caractérisés :

a) des anticorps anti-thyréoglobuline décelables par précipitation, par hémagglutination passive ou par immunofluorescence sur coupes de thyroïde

b) des anticorps "antimicrosomiaux" décelables par fixation du complément et par immunofluorescence sur coupes non fixées ; ils réagissent avec une protéine intimement associée aux lipoprotéines des membranes des vésicules microsomiales.

c) des anticorps contre un second antigène de la colloïde ou "CA2" moins bien caractérisé, ne contenant pas d'iode, et décelables par immunofluorescence sur coupes fixées.

La valeur pratique de ces anticorps est très diverse : les anticorps anti-CA2 présents dans presque tous les cas de maladie de HASHIMOTO ne sont aucunement spécifiques de cette affection. En revanche, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline constitue un argument de valeur de même que la présence à titre élevé d'anticorps anti-microsomiaux (I75). Dans le myxoedème primitif, les anticorps, en général présents au début de l'affection, disparaissent ensuite dans les deux-tiers des cas au cours de l'évolution.

Nous n'insisterons pas sur l'étude de ces données immunologiques au cours des maladies thyroïdiennes qui ont fait l'objet de nombreux travaux (GUINET (I23), POUSSET (234), DONIACH (73)). Par contre, il semble intéressant de souligner la fréquence avec laquelle sont retrouvés des anticorps anti-thyroïdiens au cours d'autres endocrinopathies isolées ou au cours de syndromes oluriglandulaires ne comportant pas d'atteinte thyroïdienne cliniquement patente. Ainsi des anticorps anti-thyroïdiens sont présents :

- au cours de l'insuffisance surrénale idiopathique

dans 3I % des cas chez 35 malades de GOUDIE (II6)

dans 46 % des cas chez 35 malades d'IRVINE (I4I)

dans 39 % des cas chez II8 malades de BLIZZARD (29)

dans 50 % des cas chez I06 malades de NERUP (2I5)

- au cours de l'hypoparathyroïdie idiopathique

dans 20 % des cas chez 74 malades de BLIZZARD (28)

- au cours de la maladie de BIERMER

dans 38 % des cas pour MARKSON et MOORE (I86)

En ce qui concerne les I7 observations de polyendocrinopathies juvéniles comportant une thyréopathie, que nous avons colligées (Tableau n° IX, p. 84), I5 fois des anticorps antithyroïdiens ont été recherchés et I4 fois retrouvés à des titres particulièrement élevés lorsqu'il s'agissait de thyroïdites de HASHIMOTO. Dans 74 observations ne comportant pas d'atteinte thyroïdienne, des anticorps antithyroïdiens ont été recherchés et retrouvés 45 fois (soit dans 60 % des cas).

5° Au cours de la maladie de BIERMER

Deux systèmes antigène-anticorps bien caractérisés ont été identifiés :

a) anticorps anti-facteur intrinsèque : il en existe deux variétés réagissant avec des sites antigéniques situés en des points différents de la molécule. Les anticorps anti-facteur intrinsèque sont quasi spécifiques de la maladie de BIERMER, mais ils y sont inconstants, du moins dans le sérum (60 % des cas environ selon ROITT, 246). Leur fréquence semble peut-être plus élevée dans le liquide gastrique où ils ont été plus récemment décelés et où ils peuvent appartenir à la classe des IgA (FISCHER (94), GOLDBERG (II3)).

b) anticorps anti-cellules pariétales, réagissant avec une fraction microsomiale dont les caractères biochimiques sont voisins de ceux de l'antigène microsomial de la thyroïde, décelés par immunofluorescence ou par fixation du complément ; ces anticorps sont rarement absents au cours de l'anémie de BIERMER et rarement présents au cours des autres anémies mégaloblastiques (à l'exception cependant du syndrome d'Imerslund au cours duquel leur présence dans 25 % des cas reste inexpliquée (259). Ils ne sont toutefois pas spécifiques de la maladie de BIERMER et se retrouvent ainsi fréquemment dans les anémies hypochromes, au cours de nombreuses gastrites et relativement fréquemment chez les sujets âgés (SELIGMAN (255), STRICKLAND (270).

C'est ce type d'anticorps que l'on retrouve le plus fréquemment au cours de diverses endocrinopathies et des syndromes pluriendocriniens en l'absence même de toute manifestation anémique :

- Au cours de l'insuffisance surrénale idiopathique

Des anticorps anti-cellules pariétales gastriques ont été trouvés

. dans 23 % des cas sur 35 malades par GOUDIE (II6)

. dans 30 % des cas sur I74 malades par IRVINE (I4I)

. dans 22 % des cas sur II8 malades par BLIZZARD (29)

. dans II % des cas sur 9I malades par NERUP (2I5)

Des anticorps anti-facteur intrinsèque ont été trouvés

. dans 20 % des cas sur 35 malades par BLIZZARD

. dans 7 % des cas sur 79 malades par NERUP

. dans IO % des cas sur I74 malades par IRVINE

- Au cours de l'hypoparathyroïdie idiopathique

Des anticorps anti-cellules pariétales gastriques ont été trouvés

. dans 22 % des cas sur 68 malades par IRVINE

- Et au cours de la thyroïdite de HASHIMOTO dans 27 % des cas

En ce qui concerne les 22 observations que nous avons colligées dans lesquelles une maladie de BIERMER est associée à un syndrome pluriglandulaire juvénile (Tableau X, p.89), ces anticorps ont été recherchés I2 fois :

. 9 fois existent des anticorps anti-cellules pariétales

. 5 fois des anticorps anti-facteur intrinsèque

Sur l'ensemble des autres observations ne comportant pas d'anémie pernicieuse clinique, 20 fois ces anticorps ont été recherchés : des anticorps anti-cellules pariétales sont trouvés I4 fois et des anticorps anti-facteur intrinsèque 2 fois.

6° Une composante auto-immune a déjà été envisagée dans certains types de cirrhoses ou d'hépatites (hépatites chroniques actives, cirrhoses dites "cryptogéniques"), et ceci en raison de la présence avec une fréquence diverse mais anormalement élevée de plusieurs variétés d'auto-anticorps non spécifiques d'organe et tout particulièrement d'anticorps anti-nucléaire, anti-muscules lisses et anti-mitochondrie. Aucune de ces trois variétés n'est spécifique d'une atteinte particulière, encore que les anticorps anti-mitochondrie soient quasi constants au cours des "cirrhoses biliaires primitives"et que les anticorps anti-nucléaire soient plus fréquents dans l'hépatite chronique active. En revanche, et jusqu'à présent, on n'a jamais mis en évidence de façon convaincante d'auto-anticorps spécifiques du foie ou réussi à obtenir des modèles expérimentaux valables (DONIACH (72, 76) et JONHSON (I5I).

DONIACH reste favorable à l'hypothèse déjà très ancienne, développée par Mac KAY (I80) d'une pathogénie auto-immunitaire expliquant un groupe de maladies chroniques du foie (hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive et cirrhose cryptogénique) réunies par un désordre biologique commun : la production d'anticorps anormaux ; ces

différentes affections ne seraient que des variantes d'un même processus "auto-allergique". HECHT reprend dans un travail récent (I28) les différents arguments accumulés depuis des décennies en faveur du rôle physiopathologique des désordres immunitaires dans le déclenchement et/ou la pérénisation des hépatites chroniques.

Parmi les observations que nous avons étudiées comportant une atteinte hépatique, aucun argument immunologique convaincant n'est relevé. Dans deux cas d'hépatite chronique, des anticorps anti-nucléaires ont toutefois été signalés à des taux relativement élevés.

7° Le rôle éventuel d'un trouble de l'immunité humorale ne semble guère intervenir au cours des candidoses cutanéo-muqueuses chroniques : - l'absence de candidose dans les agammaglobulinémies de type Burton, à l'inverse du type Swiss, le prouve ainsi que le taux normal ou souvent élevé des anticorps sériques anti-candida (TOURAINE, 275).

- Toutefois, si l'on admet que le point de départ de l'infestation chronique par le candida puisse être d'origine intestinale, il est possible d'évoquer à ce niveau un mécanisme immunitaire. Le tractus digestif est en effet particulièrement riche en cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes et surtout plasmocytes). Mis à part son rôle d'absorption des nutriments, la muqueuse intestinale a un rôle physiologique primordial, celui de protéger l'organisme contre les antigènes extérieurs et notamment les levures toujours présentes dans la lumière intestinale. Ce rôle est dévolu aux cellules plasmocytaires particulièrement abondantes sous l'épithélium de surface et entre les cryptes glandulaires. Les biopsies intestinales examinées par immunofluorescence montrent une densité importante de plasmocytes à IgA au niveau du jéjunum et du duodénum. Ces propriétés immunologiques ne sont pas spécifiques des sécrétions intestinales et existent dans la salive et certaines sécrétions exocrines.

Un simple dosage d'IgA salivaire permet donc de dépister un déficit immunitaire digestif (I70). Il est de fait que dans certaines observations un effondrement du taux d'anticorps anti-candida est noté dans l'IgA salivaire (CHILGREN, 52).

En ce qui concerne les polyendocrinopathies juvéniles, seul JEHANNE (I50) signale un taux salivaire et plasmatique d'IgA abaissé. Dans notre observation, le taux d'IgA plasmatique est bas, mais le taux salivaire n'a pas été étudié.

L'hypothèse d'un tel déficit aurait l'avantage d'expliquer d'une part la possibilité d'un franchissement anormal de la barrière intestinale par le candida, responsable d'infestation chronique, et d'autre part, certains syndromes diarrhéiques observés (I46, 39)

- Le rôle d'un trouble de l'immunité cellulaire (hypersensibilité retardée) apparaît au contraire beaucoup plus déterminant. Suspectés d'abord du fait de l'anergie cutanée à la candidine, à la tuberculine et à d'autres antigènes et sur l'impossibilité de créer une sensibilisation au DNCB, ces troubles de l'HSR ont été progressivement précisés par les tests in vitro : test de transformation lymphoblastique à la candidine et à la phytohémagglutinine et test d'inhibition de la migration des macrophages. Les études récentes les mieux documentées montrent à l'intérieur d'une certaine hétérogénéité des résultats, un groupe important, homogène sur le plan immunologique (BLOCK (32), KIRKPATRICK (I55), VALDIMARSSON (283)). On y retrouve, outre une anergie cutanée, une transformation blastique normale des lymphocytes en présence de phytohémagglutinine et de candidine. Par contre, aucune activité d'inhibition de migration n'est trouvée dans le surnageant des cultures de lymphocytes "stimulés", ni dans le sérum de ces patients.

Ces données permettraient de localiser le déficit immunitaire dans la branche efférente de la réaction d'HSR (TOURAINE, 275). Il est intéressant de noter que ce même type de déficit a été trouvé dans deux cas de candidose chronique de l'adulte avec thymome (I83).

Ces divers éléments nous amènent donc naturellement à envisager maintenant :

III - LA PLACE DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE AU COURS DES POLY-ENDOCRINOPATHIES JUVENILES

Chez l'homme, des études très récentes (II7, II8, 206, 208, 209) ont montré l'existence de réactions d'hypersensibilité retardée dirigées contre les glandes endocrines au cours d'endocrinopathies isolées (thyroïde, surrénales, parathyroïdes...) Que de telles réactions puissent avoir un rôle au cours d'atteintes pluri-endocriniennes semble très probable (20, I09). Jointe aux données fournies par la recherche des anticorps, l'existence de manifestations d'hypersensibilité retardée contre les antigènes endocriniens et contre des antigènes tissulaires divers est un argument supplémentaire pour faire de ce syndrome juvénile la conséquence d'un conflit immunitaire.

I° C'est, historiquement, au cours des maladies thyroïdiennes que le rôle de l'immunité à médiation cellulaire a été le mieux étudié. En effet, l'aspect histologique des lésions de thyroïdite a été l'un des meilleurs arguments en faveur d'une affection par hypersensibilité retardée (infiltration périvasculaire lympho-histiocytaire, envahissement de la colloïde par des macrophages et des lymphocytes puis apparition de plasmocytes, granulocytes éosinophiles et neutrophiles).

Les intradermo-réactions aux antigènes thyroïdiens : thyroglobuline allogénique ou xénogénique, microsomes thyroïdiens, extraits lipoprotéïques, sont positives dans les thyroïdites expérimentales. Il existe de plus une excellente corrélation avec la sévérité des lésions thyroïdiennes alors que le taux des anticorps n'a aucune corrélation avec ces lésions (20).

Chez l'homme, les travaux initiaux de BUCHANAN (40) montrant une positivité des réactions cutanées aux extraits thyroïdiens totaux dans IO cas sur 52 malades atteints de maladie de HASHIMOTO, n'ont pas été repris. Peut-être une telle étude mériterait-elle d'être confirmée en utilisant des fractions purifiées (thyroglobuline 28 S, microsomes thyroïdiens), chez des malades n'ayant pas d'anticorps circulants décelables vis à vis de ces antigènes, puisque l'on sait que certains anticorps peuvent avoir une activité cytophile vis à vis de la peau chez l'animal atteint de thyroïdite, voire chez l'homme (BERTHAUX, 20).

Au cours des dernières années, sont apparus différents tests permettant d'étudier in vitro les réactions d'hypersensibilité retardée à partir des lymphocytes circulants.

- Le test de transformation lymphoblastique fut le premier d'entre eux. Bien que chez l'animal l'on ait mis en évidence la transformation des lymphocytes en présence d'antigènes thyroïdiens (24), les résultats chez l'homme semblent plus contradictoires. Non significatifs pour DE GROOT (69) qui observe pourtant dans quelques cas jusqu'à I7 % de cellules transformées, cette réaction est positive pour REINERT (243) dans les thyroïdites et certains myxoedèmes primitifs, et est indépendante du taux des anticorps. Elle a également une valeur significative pour EHRENFELD et pour DELESPESSE cités par LUTON (I75).

- La formation de rosettes lymphoïdes autour de globules rouges chargés de thyroglobuline semble, pour PERRUDET-BAROUX (23I) en meilleure corrélation avec les lésions thyroïdiennes expérimentales, que le taux des anticorps. Ce test fut pour eux positif 2I fois, sur 22 thyroïdites étudiées. La proportion de ces rosettes est également significativement augmentée dans la thyroïdite de HASHIMOTO pour FARID (89).

- Le test de migration des leucocytes (TML) est généralement admis comme un test explorant in vitro, uniquement la réaction immunitaire cellulaire (I4). La migration des macrophages péritonéaux d'un cobbaye sensibilisé à la thyroglobuline est inhibée 24 heures après la positivation des réactions cutanées et du test de transformation lymphoblastique, alors même qu'il n'y a pas encore d'anticorps circulants (9I).

Chez l'homme, LAMKI (I59) constate une inhibition de migration dans I3 cas de maladie de HASHIMOTO (sur I5 testés) aussi bien en présence d'antigène thyroïdien total qu'avec l'antigène microsomial. Avec un extrait thyroïdien total, MOULIAS et GOUST (206) ont étudié, par une technique légèrement différente, un certain nombre d'affections thyroïdiennes. Sur I9 myxoedèmes primitifs étudiés, 65 % d'entre eux se sont montrés inhibés par l'extrait thyroïdien, et 66 % par les microsomes thyroïdiens. Au cours de I8 thyroïdites, ils ont observé 44 % d'inhibitions à l'extrait total et 72 % avec les microsomes thyroïdiens. Si l'on admet qu'un certain nombre de myxoedèmes sont le terme ultime d'une thyroïdite auto-immune latente, les résultats dans cette série sont en très bonne corrélation avec le taux des anticorps anti-thyroglobuline : pour I2 réponses positives à l'extrait thyroïdien total, il existe IO fois un taux d'anticorps anti-thyroglobuline supérieur au I/250 ; parmi les myxoedèmes qui ne répondaient pas au TML avec le même antigène, aucun n'avait d'anticorps. Enfin, dans l'étude de SOBORG et HALBERG (263) portant sur I5 thyroïdites de HASHIMOTO,

les patients sont classés en trois groupes équivalents (inhibition de migration, stimulation ou absence de réponse), selon ces auteurs, les effets de l'antigène thyroïdien sur la migration leucocytaire exprimeraient un état d'hypersensibilité cellulaire avec différents degrés de sensibilité.

2° NERUP et BENDIXEN (2I4) ont été les premiers à signaler chez l'homme à l'aide du TML, la possibilité de tester l'hypersensibilité retardée au cours des insuffisance surrénales idiopathiques.

Sur 30 patients étudiés, I4 présentaient une inhibition de migration, soit 46 % des cas. A l'inverse, aucun des malades présentant un ADDISON tuberculeux ne répondait à l'antigène surrénalien. Il n'existe pour eux aucun parallélisme entre la présence et l'absence d'anticorps circulants en immunofluorescence et la positivité du TML. La durée de la maladie n'influence pas davantage la réaction. Enfin, utilisant comme antigène la fraction microsomiale de surrénales humaines, ils ont obtenu chez 6 des 7 patients testés une réaction cutanée typique d'hypersensibilité retardée.

Dans la série de MOULIAS et GOUST (206) comportant 23 insuffisances surrénales, dont 8 consécutives à une atteinte tuberculeuse, une par histoplasmose, une par surrénalectomie bilatérale et I3 idiopathiques, les résultats sont voisins. Parmi les insuffisances surrénales idiopathiques 84 % donnent des réponses positives au TML. Des 9 ADDISON tuberculeux, un seul donna à deux reprises une inhibition nette. Encore faut-il souligner que cette malade, qui avait eu I0 ans plus tôt une tuberculose pulmonaire, avait également, en immunofluorescence indirecte, des anticorps anti-surrénales dirigés contre les trois couches du cortex. Ni l'insuffisance surrénale par histoplasmose, ni le malade surrénalectomisé n'ont eu de modification de leur migration leucocytaire en présence de l'antigène surrénalien.

Ainsi, l'existence de phénomènes d'hypersensibilité retardée au cours des insuffisances surrénales "idiopathiques" apparaît fort probable, à l'inverse de ce qui est observé dans l'ADDISON tuberculeux. Cette série est encore trop brève pour savoir si une positivité du TML vis à vis de l'extrait surrénalien total, ou mieux, de microsomes (2I4) est plus discriminative quant à l'étiologie, que l'immunofluorescence, technique avec laquelle POUSSET signale 7,3 % de positivité au cours des ADDISON tuberculeux.

3° GOUST et MOULIAS (II8) ont étudié par le TML IO cas d'hypoparathyroïdies idiopathiques. Huit étaient strictement isolées, sans signes cliniques ou biologiques d'insuffisance surrénale, I était associée à une insuffisance ovarienne précoce, le dernier cas concernait le garçon de I2 ans dont l'étude clinique est rapportée par PEILLON (226) et qui présentait en outre une candidose chronique et une insuffisance surrénale idiopathique. Aucun des IO témoins normaux n'a eu un index de migration inférieur à 0,55 en présence d'extrait de parathyroïdes humaines normales. Parmi les malades étudiés la migration fut inhibée 6 fois sur IO vis à vis de ces antigènes parathyroïdiens ; chez 4 d'entre eux, existait en outre un test d'inhibition de migration leucocytaire positif aux extraits surrénaliens. Aucun n'a répondu aux extraits thyroïdiens.

4° La mise en évidence d'un trouble de l'immunité à médiation cellulaire n'a malheureusement jamais été faite de façon systématique à l'occasion des diverses polyendocrinopathies juvéniles rapportées dans la littérature.

Il faut citer toutefois le travail de DE GENNES et de GOUST (I09) concernant l'étude de l'immunité cellulaire au cours des polyendocrinopathies de l'adulte. Cette étude a été faite en pratiquant des tests

d'inhibition de la migration leucocytaire en présence d'extrait thyroïdien total, de microsomes thyroïdiens, d'extraits cortico-surrénaliens et d'extrait de muqueuse gastrique. Dans les 4 observations étudiées, les résultats obtenus semblent en très bonne corrélation avec les manifestations cliniques et permettent de retenir, à l'origine des syndromes observés, un mécanisme d'hypersensibilité retardée.

En ce qui concerne les observations juvéniles, nous n'avons noté que deux cas, dans lesquels l'immunité à médiation cellulaire ait fait l'objet d'une étude complète :

. celui d'EDMONDS (85) concernant une jeune fille ayant présenté une ménopause précoce à l'âge de I6 ans, une maladie d'ADDISON idiopathique à l'âge de I7 ans et une thyroïdite lymphocytaire à l'âge de I8 ans. Il existait des anticorps anti-surrénaliens et des anticorps anti-thyroïdiens mais la recherche d'anticorps anti-ovariens est restée négative. Des tests de migration leucocytaire ont été pratiqués en présence d'antigènes thyroïdiens, surrénaliens, ovariens et testiculaires ; en présence de chacun de ces antigènes les lymphocytes de la malade ont présenté une inhibition de migration significative par rapport au témoin. Les tests de migration leucocytaire en présence d'antigènes de foie humain et de muqueuse gastrique se sont avérés normaux.

. Dans l'observation de PEILLON (226) concernant un enfant présentant une triade de WHITAKER, sur les différents tests d'immunité cellulaire pratiqués, seule l'inhibition de migration en présence de l'antigène cortico-surrénalien s'est avérée significative.

Même si, dans la pathogénie des polyendocrinopathies, les arguments actuels en faveur d'un trouble de l'immunité à médiation cellulaire restent basés sur des données très fragmentaires, il semble fort probable

qu'un tel mécanisme puisse, sinon être exclusivement responsable, du moins participer au phénomène de destruction tissulaire multiple. Seule la pratique systématique de tests explorant in vitro l'immunité cellulaire devrait permettre de confirmer ces notions dans le cadre des polyendocrinopathies juvéniles.

III - LES FACTEURS GENETIQUES

Le caractère familial de ces polyendocrinopathies juvéniles était déjà signalé lors de la description initiale de WHITAKER en I956. Syndrome qu'il désignait d'ailleurs sous le titre de "familial hypoadrenocorticism - hypoparathyroïdism and superficial moniliasis". DI GEORGE et PASCHKIS (7I) puis WAGNER (286) quelques années plus tard, devant le caractère familial de la maladie et la coexistence de nombreuses maladie congénitales, retiennent l'hypothèse que tous les troubles observés ne sont que les conséquences d'une même anomalie héréditaire.

Lors de la description clinique des différents déficits endocriniens observés nous avons pu constater que l'incidence familiale de chacun d'entre eux était plus grande lorsque ceux-ci survenaient dans le cadre d'une polyendocrinopathie juvénile, que l'orsqu'ils apparaissaient comme des déficits "idiopathiques" isolés. Ce fait pourrait relever d'une transmission génétique identique mais à pénétrance plus forte (239).

Il est particulièrement intéressant de noter que le tableau d'atteintes endocriniennes et tissulaires multiples que nous avons décrit chez l'enfant trouve parfois sa réalisation quasi complète dans le cadre d'une même famille.

Parmi les observations les plus schématiques illustrant ces "polyendocrinopathies à deux ou à trois" il faut citer :

- l'observation de DI GEORGE et PASCHKIS (7I) concernant une famille de 4 enfants dont un seul est normal, un mourut d'ADDISON à 5 ansI/2 un autre présenta un ADDISON à 8 ans I/2 puis une hypoparathyroïdie à IO ans I/2 ; le dernier fit successivement : un syndrome coeliaque à 2 ans, une moniliase à 3 ans et une hypoparathyroïdie à 6 ans I/2.

- ainsi que l'observation de BREYNAERT (35) concernant deux frères dont l'un a présenté une hypoparathyroïdie et une moniliase et l'autre un ADDISON et une moniliase, réalisant ainsi à deux une triade de WHITAKER au complet.

Sur les I37 observations que nous avons étudiées, le caractère familial de l'affection a été retrouvé 68 fois (soit environ dans 50 % des cas). Mais la fréquence de ce caractère familial est très probablement beaucoup plus importante si l'on tient compte des faits suivants :

. dans un grand nombre d'observations l'étude familiale n'a pas été pratiquée

. il est assez souvent noté dans la fratrie de ces malades des décès néonataux de cause indéterminée

. enfin, et c'est là un des arguments les plus frappants, lorsque des anticorps organo-spécifiques vis à vis des différents antigènes endocriniens ou tissulaires ont été recherchés dans la famille de ces malades, il n'est pas rare de constater des tests positifs en l'absence même de toute manifestation clinique du déficit correspondant.

Sur ce dernier point, une étude particulièrement évocatrice a été pratiquée par SPINNER (265, 266). Elle concerne l'aspect clinique et génétique de l'affection chez I40 familles dans lesquelles existaient des malades présentant une maladie d'ADDISON sans hypoparathyroïdie, un ADDISON

avec hypoparathyroïdie avec ou sans moniliase, et une hypoparathyroïdie isolée. Cette étude a permis de distinguer 4 groupes de malades :

- groupe I : maladie d'ADDISON idiopathiques isolée
  - . survenue avant 20 ans
  - . survenue après 20 ans
- groupe II : maladie d'ADDISON idiopathique associée à une atteinte thyroïdienne et un diabète (syndrome de SCHMIDT)
- groupe III : maladie d'ADDISON, hypoparathyroïdie, moniliase associée ou non à une anémie pernicieuse, une atteinte thyroïdienne.
- groupe IV : hypoparathyroïdie isolée

Une étude de la répartition des anticorps organo-spécifiques (anti-thyroïdiens, anti-surrénaliens, anti-muqueuse gastrique) a été pratiquée, chez 253 malades se situant dans l'un des groupes précédents, mais également chez I24 de leurs parents et I23 de leurs frères ou soeurs sains, enfin chez 353 témoins.

La répartition de ces différents anticorps dans le groupe III (groupe correspondant aux polyendocrinopathies juvéniles) mais également dans le groupe I (maladie d'ADDISON idiopathique de moins de 20 ans) est compatible avec l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive.

Une telle conclusion quant au mode de transmission de la maladie, étudiée à partir de la présence d'anticorps organo-spécifiques sériques dans une grande statistique, ne fait que confirmer l'impression générale qui ressort des différentes observations cliniques familiales. En effet, la fréquence de ces cas familiaux, la concordance du caractère familial dans toutes les formes, l'intégrité constante des géniteurs, la possibilité d'anomalies congénitales associées (286) plaident en faveur d'une anomalie héréditaire commune d'ordre autosomique récessif (7I, I30, 225, 257, 288).

Nous ne citerons que l'une des observations les plus caractéristiques en faveur de ce mode de transmission, celle de DRURY (78) : Il s'agit d'une jeune fille ayant présenté une moniliase, une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénale idiopathique, une hypothyroïdie, une ménopause précoce et une anémie de Biermer. Les parents de cette jeune fille étaient consanguins et présentaient tous les deux des anticorps organospécifiques ; le père présentait quant à lui une anémie de BIERMER cliniquement patente, ainsi d'ailleurs que la tante paternelle. Cette jeune malade avait en outre un frère présentant une stéatorrhée, une moniliase et une alopécie, décédé à l'âge de II ans; un deuxième frère en très bonne santé apparente et un troisième décédé à un très jeune âge.

Enfin, il existe aussi des preuves que les anomalies chromosomiales prédisposent à l'auto-immunité endocrinienne. Une incidence élevée d'affections endocriniennes a en effet été signalée chez des filles atteintes d'anomalies iso-X (Mac HARDY-YOUNG, I76) mais aussi chez des patientes présentant d'autres anomalies du chromosome X. Curieusement dans ces cas, on n'a pas trouvé d'anticorps gastriques ou anti-nucléaires. Enfin, des taux relativement élevés d'anticorps anti-thyroïdiens ont été signalés chez des malades atteints de mongolisme.

En définitive, si l'on admet que les différentes atteintes endocriniennes et tissulaires observées au cours de ces polyendocrinopathies juvéniles sont déterminées par un processus auto-immun, le caractère héréditaire des manifestations observées ne peut s'expliquer que par une aberration au niveau du système immunitaire lui-même (92, I03, I05).

Une telle hypothèse concernant la contribution de la génétique aux maladies auto-immunes est bien illustrée, comme le souligne DONIACH (74) par la souris noire "New-Zeeland" et ses hybrides FI. Après quelques 36

générations de croisement frères-soeurs, ces animaux présentent régulièrement une anémie hémolytique auto-immune, Coombs positifs, alors que leurs hybrides F1 avec des souris blanches NZB développent une maladie systémique analogue au lupus érythémateux et meurent par une néphrite immune complexe. Le défaut génétique semble siéger dans le thymus, les lymphocytes T de ces animaux ne pouvant être rendus aussi tolérants que ceux des souches normales. Dans le domaine des maladies endocriniennes, les souches de poulets obèses ont été sélectionnées pour la thyroïdite auto-immune. Ces poulets sont parfois spontanément atteints d'une thyroïdite chronique analogue à celle de l'homme ; lorsque l'on utilise les animaux affectés, pour sélectionner une souche, celle-ci est atteinte de thyroïdite dans les quelques premières semaines de la vie, jusqu'au delà de 90 % des individus. L'ablation de la bourse de Fabricius et du système lymphocytaire B prévient, chez ces animaux, l'apparition de la thyroïdite. Ce phénomène traduit le rôle dominant des anticorps circulants dans la pathogénie de la maladie. L'anomalie exacte des lymphocytes B n'est pas connue et aucun virus n'a été jusqu'à présent impliqué.

IV - ROLE EVENTUEL D'UNE INSUFFISANCE THYMIQUE

Le rôle joué par le thymus dans les phénomènes immunitaires n'est actuellement plus mis en doute (6, 2I9). Déjà au cours des années I930, GREGOIRE cité par TRAININ (279) avait mis en évidence le rôle du thymus sur l'hyperplasie lymphocytaire des ganglions périphériques et les interactions du thymus et d'autres glandes endocrines telles que la thyroïde, les surrénales et les gonades. Dans une revue générale consacrée aux hormones thymiques et à leur rôle dans la réponse immunitaire, TRAININ (279) fait une revue historique des travaux expérimentaux qui ont permis d'aboutir aux résultats actuels. On est conduit par ces travaux à la conception d'un produit de sécrétion d'origine thymique susceptible de stimuler la lymphocytose et d'induire l'immuno-compétence. La principale source de ce facteur humoral semble être les cellules épithéliales du thymus. Cette activité humorale thymique ne peut être isolée du fonctionnement des autres glandes endocrines, comme cela a été clairement décrit chez l'animal. Dans une race de souris génétiquement athymique (souris "nude"), on observe une diminution des concentrations sériques de thyroxine, une augmentation de la zone réticulée du cortex surrénal, et au cours du syndrome général de cachexie on peut observer une absence des zones glomérulées et réticulées. Les hormones gonadiques peuvent entraîner une involution thymique aiguë, probablement de manière directe. Enfin, l'hypophysectomie entraîne une atrophie du thymus, en particulier de son cortex. L'administration d'hormone de croissance anté-hypophysaire à des animaux hypophysectomisés entraîne une augmentation du poids du thymus et des autres éléments du système lymphoïde, d'une façon disproportionnée avec l'augmentation du poids du corps.

La plupart de ces résultats concernant l'hypophyse ont été confirmés ; ils semblent indiquer que le thymus est un organe-cible de l'antéhypophyse. Ces différents éléments permettent à l'heure actuelle d'envisager l'existence d'une hormone thymique ; ils s'inscrivent en outre dans le cadre des travaux récents sur l'immunité.

Le rôle du thymus est mieux connu chez l'animal nouveau-né : chez la souris et chez le rat, la thymectomie néo-natale entraîne des anomalies majeures de l'immunité : suppression de l'immunité à médiation cellulaire.

Dans la race des souris NZB qui développent des maladies auto-immunes spontanées, on note des anomalies des cellules T très précoces, apparaissant avant la survenue des manifestations auto-immunes et en particulier avant l'apparition des anticorps anti-nucléaires. La possibilité de mettre en évidence l'hormone thymique a permis de constater que sa sécrétion cesse prématurément chez ces animaux. On note parallèlement une atrophie de l'épithélium thymique. Ces données ont conduit à l'hypothèse d'un contrôle négatif des cellules T sur les cellules B. Ces dernières, qui fabriquent des anticorps, produiraient alors spontanément des auto-anticorps.

Chez l'homme, le thymus commence à diminuer de volume entre I5 et 20 ans et ne devient réellement atrophique qu'au-delà de la 50ème année. BACH (6) a pu constater que le niveau de l'hormone thymique circulante est stable jusqu'à l'âge de 6 mois chez la souris et jusqu'à l'âge de 20 ans chez l'homme ; c'est alors que l'on commence à constater un déficit de certaines fonctions des cellules T (diminution de la défense vis à vis des tumeurs, dépression de la réponse des lymphocytes à la phytohémagglutinine, manifestations auto-immunes). L'âge auquel ces manifestations se produisent n'est pas identique pour tous les individus, et il est

possible d'imaginer chez certains une faillite prématurée de la fonction thymique. Dans le cadre des polyendocrinopathies juvéniles cette faillite prématurée pourrait représenter une tare héréditairement transmise.

On conçoit donc l'intérêt de l'étude de la fonction thymique chez l'homme dans le but, d'une part d'en déceler une éventuelle insuffisance au cours des affections auto-immunes, mais aussi avec l'espoir de pouvoir stimuler un jour cette fonction. La possibilité de disposer de l'hormone thymique devrait favoriser cette tentative.

SYNTHESE GENERALE DU SYNDROME

I - INDIVIDUALISATION

Au terme de ce travail et à la lumière des observations de la littérature et de notre propre cas, il nous paraît possible d'individualiser dans le cadre des polytéléendocrinopathies non tumorales une entité pathologique particulière : celle qui concerne les formes juvéniles.

Cette entité peut se concevoir en élargissant le cadre du syndrome décrit par WHITAKER, triple syndrome ne comprenant qu'une moniliase, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale, à celui d'une maladie d'origine très probablement auto-immunitaire et génétique, responsable de l'involution précoce de la plupart des glandes endocrines et de divers parenchymes tissulaires, à structure sécrétoire. La triade de WHITAKER n'apparaissant alors que comme une forme incomplète.

C'est en effet la confrontation de deux séries d'observations colligées dans la littérature, l'une rassemblant des jeunes malades ayant présenté une triade de WHITAKER accompagnée ou non de diverses associations pathologiques, l'autre concernant des enfants n'ayant présenté qu'une triade incomplète mais accompagnée des mêmes associations que dans la série précédente, qui nous amène à regrouper ces polyendocrinopathies juvéniles dans un cadre commun.

Ces deux groupes d'observations semblent en effet pouvoir s'identifier et s'individualiser sur des critères anatomo-cliniques, pathogéniques et génétiques.

I° Les critères cliniques

- Le syndrome se caractérise par l'existence, associée à une moniliase chronique, d'un groupement d'atteintes endocriniennes tout-à-fait caractéristiques dans lequel la triade de WHITAKER apparaît comme l'élément de base, mais dans lequel se rencontrent également une insuffisance gonadique primitive et une thyréopathie (myxoedème ou thyroïdite de HASHIMOTO). Il s'y associe en outre des atteintes tissulaires multiples responsables d'une maladie de BIERMER, d'une cirrhose hépatique, d'une stéatorrhée et d'une alopécie.

- L'âge des premières manifestations est toujours inférieur à I5 ans et l'évolution générale se déroule dans les vingt premières années de la vie.

- Il existe une prédilection très nette pour le sexe féminin puisque nous avons noté 8I observations concernant des filles et 44 concernant des garçons.

- Mais c'est probablement la constitution progressive de la symptomatologie, liée à une installation successive, dans un ordre chronologique assez précis, des différents déficits qui donne à ce syndrome sa particularité la plus nette. Si nous voulons schématiser l'évolution générale d'une forme complète, il est possible de tracer, à partir des I37 observations étudiées, le tableau évolutif suivant : tableau n° XV.

Dans la grande majorité des observations la chronologie des atteintes est respectée. Notre cas personnel en est un des exemples les plus démonstratifs (moniliase à 2 ans I/2, hypoparathyroïdie à 2 ans I/2, insuffisance gonadique révélée à l'âge de la puberté, insuffisance surrénale à I8 ans, maladie de Biermer à I9 ans et probablement cirrhose à 20 ans).

MANIFESTATIONS CLINIQUES	AGE MOYEN DE SURVENUE	AGES EXTREMES CONSTATES
ATTEINTES ENDOCRINIENNES		
I° Moniliase	5 ans I/2	3 mois à 2I ans 2 ans à 7 ans dans 80 % des cas
2° Hypoparathyroïdie	7 ans I/2	3 mois à 22 ans 2 ans à I0 ans dans 80 % des cas
3° Hypothyroïdie	9 ans I/2	3 ans à I5 ans
4° Insuffisance surrénale	I3 ans	I an I/2 à 27 ans 5 ans à I6 ans dans 80 % des cas
5° Insuffisance gonadique	voisinage de la puberté	4 ans à 2I ans
6° Thyroïdite	I7 ans	I5 ans à I8 ans
AUTRES ATTEINTES TISSULAIRES		
I° Stéatorrhée	8 ans	I an I/2 à 30 ans
2° Alopécie	8 ans	I an à 2I ans
3° Maladie de BIERMER	I6 ans	7 ans à 2I ans
4° Cirrhose hépatique	inférieure à I7 ans	

TABLEAU N° XIV : AGE D'APPARITION DES DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Ce tableau amène en outre deux remarques :

. la première tient au fait que les survenues de l'insuffisance surrénale et de l'insuffisance gonadique apparaissent concommittantes. Cette constatation est en très bon accord avec la théorie d'un mécanisme commun d'auto-immunisation envers les cellules sécrétrices de stéroïdes.

. La deuxième concerne les atteintes viscérales ; nous constatons deux groupes de manifestations : les unes tardives (maladie de BIERMER et cirrhose hépatique), survenant aux alentours de I6 ans, sont

compatibles avec un mécanisme autonome d'auto-immunisation ; les autres, plus précoces (stéatorrhée et alopécie, surviennent vers 8 ans, c'est-à-dire peu de temps après l'installation de l'hypoparathyroïdie (âge moyen de survenue à 7 ans I/2). Ce deuxième groupe d'atteintes tissulaires pourrait dans ce cas ne représenter non pas des atteintes auto-immunes primitives mais n'être que des manifestations secondaires à la seule hypoparathyroïdie ? (290)

- Si nous considérons maintenant la fréquence respective de chacune des manifestations cliniques (représentée dans le tableau n° XV) nous constatons que l'élément de base est représenté par l'hypoparathyroïdie retrouvée dans II9 observations sur I37, soit dans 87 % des cas, puis la moniliase dans 74 % des cas et enfin l'insuffisance surrénale dans 56 % des cas. C'est l'association "moniliase-hypoparathyroïdie" qui est l'association la plus fréquente (9I cas sur I37 soit 67 %) puis l'association "hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale" dans 49 % des cas. Enfin, le triple syndrome "moniliase-hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale" de WHITAKER n'est retrouvé que dans 30 % des observations.

MANIFESTATIONS CLINIQUES	Nb de cas	FREQUENCE
Moniliase	IOI	74 %
Hypoparathyroïdie	II9	87 %
Insuffisance surrénale	77	56 %
Insuffisance gonadique	I4	IO %
Thyréopathie	I7	I3 %
BIERMER	22	I7 %
Cirrhose	IO	8 %
Stéatorrhée	33	26 %
Alopécie	22	I7 %

TABLEAU N° XV : FREQUENCE DES DIVERSES MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Ces différents critères cliniques permettent d'opposer ce syndrome pluriglandulaire juvénile aux polytéléendocrinoses idiopathiques de l'adulte (DE GENNES, IIO) qui surviennent toujours plus tardivement, et réalisent un groupement d'atteintes endocriniennes quelque peu différent, dans lequel l'hypoparathyroïdie apparaît comme un déficit rare alors que d'autres atteintes, telles que le diabète et le vitiligo, apparaissent comme des éléments nettement plus fréquents (I89, I7I). Chez l'adulte, en outre, l'atteinte thyroïdienne est le plus souvent représentée par une maladie de Basedow (I6I, I98), ce que nous n'avons jamais relevé dans les observations infantiles. L'association la plus fréquente dans le cadre des polytéléendocrinoses de l'adulte semble être représentée par le syndrome de SCHMIDT (44, IIO, I24, 237, 264).

2° Les critères anatomo-pathologiques

Les aspects histologiques comparés des glandes endocrines dans les polyendocrinopathies périphériques ont fait l'objet d'un travail récent (SHEEHAN, 258). L'auteur insiste sur l'infiltration lymphocytaire des différentes glandes endocrines, qui évoque un processus auto-immun.

Chez beaucoup de sujets apparemment normaux, et surtout des femmes, l'étude nécropsique de routine révèle une infiltration lymphocytaire de diverses glandes endocrines. L'exemple le plus connu est la thyroïdite lymphocytaire simple. On la trouve chez environ I/4 des femmes adultes. Après l'âge de 40 ans la proportion augmente. La surrénale contient également des foyers de lymphocytes situés presque toujours à la jonction de la corticale et de la médullaire. Ces foyers lymphocytaires chez des femmes cliniquement normales indiquent-ils quelque maladie auto-immune à l'état frustre ? Une corrélation avec la présence d'anticorps anti-thyroïdiens circulants dans le sang a été démontrée clairement par les investigations de HALBERG (I25) qui a étudié de façon parallèle l'incidence des lymphocytes

observés dans la thyroïde lors des autopsies de routine. L'auteur a pu comparer les constatations histologiques avec les titres d'auto-anticorps thyroïdiens. Dans un grand nombre de cas, la corrélation s'est avérée bonne.

En ce qui concerne la surrénale, une telle étude corrélative n'a jamais été pratiquée, mais on peut tirer certaines informations des cas d'atrophie "idiopathique" de la cortico-surrénale, dans lesquels on retrouve presque toujours des foyers lymphocytaires dans la corticale fibreuse et amincie.

Les observations de polyendocrinopathies juvéniles dans lesquelles sont consignées les données d'autopsie sont relativement peu nombreuses. Il est toutefois possible de relever les constatations suivantes :

- Les parathyroïdes sont absentes dans les observations de LEONARD, de WHITAKER, de CARTER, de PERLMUTTER ; elles sont remplacées par des cellules graisseuses dans les cas de CHAPTAL et de BRONSKY. Leur aspect évoque une atrophie "cyto-toxique" pour CRAIG et pour DRURY. Elles sont en plus infiltrées de lymphocytes dans l'observation de WILLIAMS et WOOD. Leur aspect, par contre, est macroscopiquement et microscopiquement normal chez le malade de WAGNER.

- Les surrénales : leur absence complète est notée par WAGNER et par DRURY. La plupart du temps est signalée une atrophie corticale (HUNG et LEONARD), s'accompagnant d'une infiltration par des cellules lymphoïdes pour WHITAKER, CARTER et PERLMUTTER. Il n'a pas été décrit d'observation où les surrénales aient été anatomiquement normales.

- La thyroïde est absente dans l'observation de CARTER et presque totalement remplacée par du tissu fibreux acellulaire dans l'observation de DRURY. Elle est infiltrée de cellules lymphoïdes et présente une inactivité sécrétoire dans l'observation de WHITAKER. LEONARD et HUNG ont décrit des thyroïdes normales ainsi que PERLMUTTER mais infiltrées par endroits de cellules lymphoïdes.

- Les ovaires se présentent sous forme de bandelettes fibreuses avec absence de tout follicule dans notre observation ainsi que dans celle de DRURY.

- L'hypophyse est atrophiée dans les observations de LEONARD et de CRAIG. Elle est normale chez les malades de WHITAKER, de HUNG et de DRURY mais présente en microscopie une prédominance de cellules basophiles.

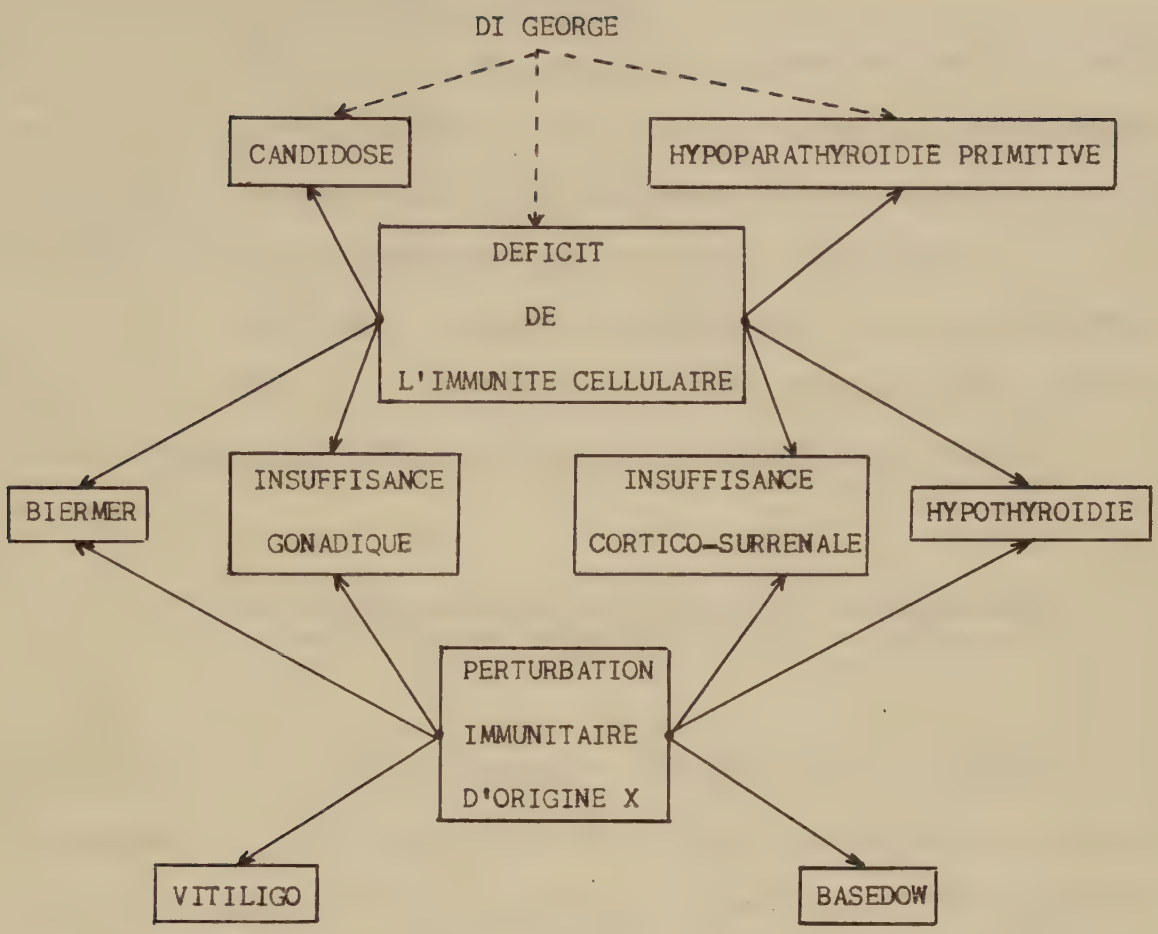
- Le parenchyme hépatique présente des lésions variées : augmentation de volume et aspect d'hépatite post-infectieuse (PERLMUTTER), fibrose périportale (WILLIAMS et WOOD), sclérose identique à celle que l'on rencontre dans la cirrhose post-hépatitique (WHITAKER), infiltration des espaces-portes par des polynucléaires neutrophiles (CARTER).

- Au niveau de la rate, CARTER note également la présence de cellules géantes pluri-nucléées.

- Enfin, le thymus qui n'a été étudié que dans l'observation de DRURY s'est avéré normal.

3° Les critères pathogéniques :

Comme nous l'ont montré les études des anticorps sériques organo-spécifiques et surtout les tests explorant l'immunité cellulaire, il faut très probablement retenir à l'origine des ces polyendocrinopathies juvéniles une pathogénie auto-immunitaire liée à un déficit primitif de l'immunité à médiation cellulaire. Ce dernier critère semble également opposer le syndrome juvénile aux atteintes pluriglandulaires de l'adulte qui relèveraient quant à elles d'une perturbation immunitaire d'autre origine, comme le représente le schéma de la page suivante emprunté à DE GENNES et BERTHAUX (I09).



Nous y reconnaissons deux groupes de manifestations :

- Les unes parfaitement superposables à celles que nous avons décrites au cours des polyendocrinopathies juvéniles sont liées à un déficit primitif de l'immunité cellulaire,

- les autres, réalisant un groupement symptomatique différent (absence de candidose et d'hypoparathyroïdie mais présence de vitiligo et de Basedow) correspondent, nous semble-t-il, à une pathologie d'adultes, et relèvent d'une perturbation immunitaire d'origine indéterminée.

Cette opposition entre deux groupes, juvénile et adulte, est à rapprocher de cette "hétérogénéité clinique et génétique des insuffisances surrénales survenant dans deux cadres différents" que notait déjà SPINNER et coll. en I968 (265 et 266).

4° Les critères génétiques

Enfin, l'individualisation de ce syndrome semble se confirmer par son caractère familial. Nous l'avons noté dans 50 % des observations, mais l'incidence est encore plus forte si l'on considère l'existence des anticorps organo-spécifiques dans la fratrie des malades.

Les études cliniques et immunologiques ont mis en évidence, comme nous l'avons vu, une répartition des cas, compatible avec une éventuelle transmission héréditaire sur le mode autosomique récessif.

II - INTERFERENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

Il n'est pas dans notre intention de vouloir détailler ici l'ensemble des thérapeutiques qui doivent être mises en oeuvre au cours de ces polyendocrinopathies juvéniles. Il s'agit naturellement de traitements substitutifs et symptomatiques assez lourds, associant les divers moyens que l'on utilise lors des déficits périphériques isolés suivant les préceptes généraux de WILKINS (289).

Nous voudrions, par contre, insister plus particulièrement sur certaines interférences physiopathologiques et thérapeutiques et notamment celles qui concernent le métabolisme phosphocalcique et la fonction surrénalienne.

D'un point de vue clinique et expérimental, il a souvent été mis en évidence un antagonisme entre les fonctions parathyroïdiennes et surrénaliennes. Une telle constatation fut pour la première fois rapportée par EPPINGER (I908) et GULEKE (I9II) puis TAYLOR et CAVEN (I927) cités par COEN (58), qui notaient, chez le chien, une amélioration de la tétanie parathyréoprive expérimentale, après surrénalectomie. De plus, l'administration

d'extraits surrénaliens entraînait à nouveau chez le chien une hypocalcémie comme l'ont signalé plus tard MIRVISH et BOSMAN (I929).

Plusieurs cas d'hypercalcémie ont été observés chez des Addisoniens (LEEKSMA (I62), l'hypercalcémie a également déjà été signalée chez l'homme après surrénalectomie pour syndrome de Cushing. MOEHLIG (I94) a observé chez un malade hypoparathyroïdien, présentant un taux normal de calcémie sous traitement, une diminution du taux sanguin de calcium et l'apparition d'une tétanie clinique après la mise en route d'une corticothérapie, puis la disparition de ces manifestations à l'arrêt de ce dernier traitement.

Cette interdépendance entre métabolisme phosphocalcique et fonction surrénalienne est clairement mise en évidence dans plusieurs des observations que nous avons étudiées :

- dans l'observation de PEILLON (226), il semble bien que ce soit le traitement cortisolique de l'insuffisance surrénalienne qui ait révélé ou décompensé l'insuffisance parathyroïdienne latente.

- QUICHAUD (239) signale dans son observation une brusque aggravation de l'hypoparathyroïdie sous l'effet du traitement cortisolique.

- Dans notre observation, il est particulièrement intéressant de noter, comme nous l'avons vu, que l'insuffisance surrénale s'est initialement révélée par un tableau d'hypercalcémie alors même que l'opothérapie parathyroïdienne n'avait pas été modifiée. Puis dès la mise en route du traitement cortisolique substitutif, nous avons pu constater une chute spontanée du taux de la calcémie nécessitant une augmentation progressive des doses journalières de STEROGYL. Au cours de l'évolution de la maladie, nous assistons par la suite à une sorte de "balancement" entre la thérapeutique de l'hypoparathyroïdie et l'opothérapie substitutive surrénalienne, se jugeant sur les variations de l'équilibre phosphocalcique.

III - LE PRONOSTIC

Le pronostic du syndrome, particulièrement grave avant I960 (IO décès avant 20 ans sur I3 cas dans la série comportant une triade de WHITAKER complète), paraît avoir bénéficier, depuis cette date, d'un diagnostic plus précoce et d'une meilleure application de la thérapeutique puisque dans la plupart des observations ultérieures, de la même série, le malade est vivant au moment de la publication (I8 survies entre IO et 24 ans pour 2 décès, l'un à 6 ans de crise aiguë d'insuffisance surrénale (FISCHER), l'autre à 7 ans I/2 de pneumonie (MITSCHKE).

Dans les formes incomplètes, il apparaît clairement que l'existence d'une insuffisance surrénale représente l'élément qui grève le plus fortement le pronostic. Parmi les 97 observations ne comportant pas la triade complète (Moniliase-Hypoparathyroïdie-Insuffisance surrénale) I7 fois sur les 2I décès que nous avons relevés, il existait une maladie d'ADDISON. En outre, le décès est survenu fréquemment à l'occasion d'une poussée d'insuffisance surrénale aiguë.

Les autres causes de mort sont souvent des complications infectieuses ; plus rarement le décès survient au cours d'un accès tétanique.

Le pronostic éloigné de la maladie est en réalité très difficile à apprécier car nous ne savons pas ce que sont devenus, après l'âge de 20 ans, la plupart des malades dont les observations ont été rapportées dans l'enfance. Il s'agit de toutes façons de malades très fragiles dont l'équilibre précaire nécessite une surveillance et un ajustement constant de la thérapeutique, d'autant plus que celle-ci réside en une opothérapie substitutive multiple à vie.

Reste enfin posé le problème de l'évolutivité de la maladie : les déficits que nous avons décrits représentent-ils effectivement toutes les atteintes possibles, ou bien au contraire peut-on imaginer l'existence d'autres manifestations cliniques jusque-là méconnues mais susceptibles d'apparaître au cours de l'évolution ?

Ce pourrait être, par exemple, le cas d'un éventuel hypopituitarisme facilement masqué par la coexistence de déficits endocriniens périphériques primitifs ; une telle atteinte hypophysaire a été constatée, nous l'avons vu, dans deux cas (5) et nous connaissons par ailleurs l'existence dans certaines insuffisances anté-hypophysaires d'anticorps anti-hypophyse (MOULIAS, 208). Cet auteur signale même la positivité du test d'inhibition de migration des leucocytes en présence d'un extrait salin d'hypophyse antérieure de primate, 3 fois, sur 4 cas d'insuffisance ante-hypophysaire alors que les 8 contrôles n'étaient pas inhibés.

Les atteintes tissulaires que nous avons constatées au cours de ces syndromes infantiles semblent intéresser les parenchymes glandulaires sécrétants (cellules pariétales gastriques, muqueuse intestinale, pancréas exocrine, parenchyme hépatique...). Il est également possible d'imaginer ici l'existence d'autres atteintes tissulaires méconnues jusqu'alors, parce que probablement latentes sur le plan clinique. Celles-ci pourraient éventuellement être mises en évidence par la recherche systématique d'autres anticorps humoraux organo-spécifiques. Nous pouvons rappeler à cet égard : les observations de GASS (I06), Mc INTYRE (I78), BREYNAERT (35) et WUEPPER comportant des manifestations oculaires à type de kérato-conjonctivites pour lesquelles une pathogénie auto-immunitaire est également fortement évoquée, ainsi que la mise en évidence d'anticorps anti-rein par BLIZZARD(2[illegible]) ou d'anticorps anti-glandes salivaires par NERUP (2I5).

CONCLUSIONS

Il nous a paru intéressant de reconsidérer, dans son ensemble, le problème des polyendocrinopathies juvéniles non tumorales et des affections qui leur sont associées à propos de l'observation tout-à-fait privilégiée d'une jeune malade suivie sur une période prolongée dans le service de Clinique Médicale, chez laquelle sont apparues successivement : une candidose cutanéo-muqueuse chronique, une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénale périphérique, une insuffisance ovarienne primitive, une maladie de Biermer et probablement une cirrhose.

Seul était isolé jusqu'alors, chez l'enfant, le syndrome de WHITAKER défini par la triade moniliase, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénale chronique. Nous avons pensé pouvoir regrouper, dans une analyse commune, les 40 observations de ce syndrome retrouvées dans la littérature et 97 autres cas ne comportant qu'une triade incomplète. Un cadre commun peut en effet s'individualiser sur les critères suivants:

- un âge de survenue des premières manifestations toujours inférieur à I5 ans et une évolution générale de la maladie se déroulant dans les vingt premières années de la vie

- une prédilection pour le sexe féminin (2 filles pour I garçon)

- l'association à une candidose cutanéo-muqueuse chronique, d'un groupement caractéristique de syndromes liés à des atteintes endocriniennes et tissulaires multiples, dans lequel la triade de WHITAKER représente l'élément de base. Ainsi se retrouvent : une hypoparathyroïdie dans 87 % des cas, une insuffisance surrénale périphérique dans 56 % des cas, une thyréopathie (myxoedème ou thyroïdite de HASHIMOTO) dans I3 % des cas, une insuffisance gonadique primitive dans I0 % des cas, une maladie de BIERMER dans I7 % des cas, une stéatorrhée dans 26 % des cas,

une alopécie dans I7 % des cas et une cirrhose "idiopathique" dans 8 % des cas.

- une chronologie des atteintes assez précise et spécifique

- l'existence d'un caractère familial dans la moitié des cas, pour lequel les études cliniques et immunologiques sont en faveur d'une éventuelle transmission héréditaire sur le mode autosomique récessif

- un aspect histologique monomorphe des différentes glandes endocrines détruites dans lequel l'infiltration lymphocytaire est au premier plan

- enfin, l'existence d'une pathogénie auto-immune très probablement liée à un déficit primitif de l'immunité à médiation cellulaire

Par ces différents critères, il nous semble possible de différencier ce syndrome juvénile du cadre des polyendocrinopathies idiopathiques de l'adulte, dans lequel l'hypoparathyroïdie apparaît comme un déficit exceptionnel alors que d'autres manifestations, telles que le diabète, l'hyperthyroïdie et le vitiligo, sont particulièrement fréquentes, et à l'origine duquel semble exister un trouble immunitaire de nature différente.

Sur le plan pratique il convient d'insister, d'une part sur la nécessité de rechercher de façon systématique un déficit endocrinien chez tout enfant porteur d'une candidose chronique ainsi que chez les membres de sa fratrie, et d'autre part sur l'intérêt d'envisager ces endocrinopathies sous l'angle plus général de la pathologie polytissulaire auto-immune. C'est là le seul espoir de proposer un jour une thérapeutique étiologique et préventive basée peut-être sur la correction d'un éventuel déficit de la fonction thymique.

Le Président de la Thèse

R. PUTELAT

VU et permis d'imprimer
Dijon, le I2 sept I975

Le Doyen : J. BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

I - ALBEAUX-FERNET M., BELLOT L., CANET L., DERIBREUX J., GELINET M.
L'hypoparathyroïdie chronique idiopathique
L'Année Endocrinologique, I966, I8, I25-I32

2 - ALBEAUX-FERNET M., BELLOT L., CANET L., DERIBREUX J., GELINET M.
Aspects spéciaux de l'hypoparathyroïdie
L'Année Endocrinologique, I97I, 23, 39-5I

3 - ALBEAUX-FERNET M., DERIBREUX J., GELINET M.
Maladie d'Addison suivie pendant onze années, épisodes comateux, constitution progressive d'une poly-endocrinose (considérations pathogéniques et thérapeutiques)
Sem. Hôp. Paris, I973, 49, 257-260

4 - ALTERAS I.
Generalized candidiasis associated with Addison's disease
MYKOSEN, I969, I2, 575-578

5 - ARVANIKATIS C., KNOUSS R.F.
Selective hypopituitarism-impaired cell mediated immunity and chronic mucocutaneous candidiasis
J.A.M.A., I973, 225, I492-I495

6 - BACH J.F.
Le Thymus, organe-clef de l'immunité
Nouv. Presse Med;, I974, 3, 57I-574

7 - BAMATTER F., KOEGEL R., DE HALLER J., MULLER A.F.
Maladie d'Addison familiale : insuffisance corticosurrénale chez quatre frères et plusieurs cas probables dans deux générations de la même famille
Helv. Paed. Acta, I966, 2I, I09-II5

8 - BARR D.G.D., PRADER A., ESPER U., RAMPINI J., MARRIAN V.J., FORFAR J.O.
Chronic hypoparathyroïdism in two generations
Helv. Paed. Acta, I97I, 26, 507-52I

9 - BARRE Cl.
L'hypoparathyroïdie chronique primitive de l'enfant
Thèse, Paris, I958

I0 - BASSETTI D.
A case of idiopathic hypoparathyroïdism persistent with early uprising associated pathogenic considerations
Pathologica, I969, 6I, 26I-265

II - BASTENIE P.A.
Thyroïdites auto-immunitaires. In : "Rapports de la XIème réunion des endocrinologistes de langue française"
Publication des annales d'endocrinologie
MASSON Ed., I97I, 294-307

I2 - BASTENIE P.A.
Syndromes endocriniens pluriglandulaires et auto-immunité
XIVème Journées endocrinologiques internationales de La Pitié
Rev. Franç. Endocr. Clin., I975, I6, n° 2-3, 263-267

I3 - BASTENIE P.A.
Diabète et maladies auto-immunitaires
Diabète et Métabolisme, I975, I, n° I, 3-6

I4 - BENDIXEN G., SOBORG M.
A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular (delayed type) hypersensitivity in man
Dan. Med. Bull., I969, I6, I-I5

I5 - BENHAMOU R.
Troubles trophiques des hypoparathyroïdies chroniques
Vie Med., I970, 5I, 3943-3947

I6 - BENHAMOU R.
Causes des hypoparathyroïdies
Vie Med., I970, 5I, 3949-3952

I7 - BERLIN R.
Addison's disease familial incidence and occurence in association with pernicious anemia
Acta Med. Scand., I952, I44, I-I6

I8 - BERNIER J.J., MODIGLIANI R., RAMBAUD J.C.
Diarrhée et pathologie du système immunitaire intestinal
Rev. Prat., Paris, I973, 23, 38II-3837

I9 - BERTHAUX P., MOULIAS R.
Thymus et troubles des fonctions immunitaires : carences immunitaires et maladies auto-immunes
Rev. Prat., I970, 20, n° 25, 3727-3750

20 - BERTHAUX P., MOULIAS R., GOUST J.M.
Place de l'immunité à médiation cellulaire dans la pathologie endocrinienne. In "Rapports de la XIème réunion des endocrinologistes de langue Française"
Publication des annales d'endocrinologie
MASSON Ed., I97I, 27I-29I

2I - BERTHET M.
Relations entre anémie de Biermer et myxoedème
Thèse, Paris, I972, n° 94

22 - BEUMER H., FALKENHEIM C.
Idiopathische Tetanie, Hämokrinin und Epithelkörperchen-Hormon
Munchen Med. Wschr., I926, 73, 8I8-82I

23 - BIRK W., MICZOCH F.
On the problems of the syndrom of familial moniliasis, Addison's disease and hypoparathyroïdism
Wienz. Inn. Med., I963, 44, 520-67I

24 - BJORKLUND A.
Testing in vitro of lymphoïd cells from rats with experimental immune thyroïditis
Lab. Invest., I964, I3, I20-I25

25 - BLIZZARD R.M., TOMASI T.B., CHRISTY N.P.
Auto antibodies against thyroïd and adrenal tissue in a patient with multiplie primary endocrine deficiencies
J. Clin. Endocr., I963, 23, II79-II86

26 - BLIZZARD R.M., KYLE M.
Studies of adrenal antigens and antibodies in Addison's disease
J. Clin. Invest., I963, 42, I653-I660

27 - BLIZZARD R.M., CHEE D., DAVIS W.G.
The incidence of parathyroïd and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroïdism
Clin. Exp. Immunol., I966, I, II9-I28

28 - BLIZZARD R.M., CHEE D., DAVIS W.G.
Idiopathic hypoparathyroïdism : a probable autoimmune disease
J. Pediat., I966, 69, 969-973

29 - BLIZZARD R.M., CHEE D., DAVIS W.G.
The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's disease)
Clin. Exp. Immunol., I967, 2, I9-30

30 - BLIZZARD R.M., GIBBS J.H.
Candidiasis : studies pertaiming to its association with endocrinopathies and pernicious anemia
Pediatrics, I968, 42, 23I-237

3I - BLIZZARD R.M.
"Idiopathic hypoparathyroïdism : a probable autoimmune disease" in Text book of immunopathology
Miescher P.A., Muller-Eberhardt H.J.,
Ed. Grune and Stratton - NY. Lond., I969, vol. 2, 547-568

32 - BLOCK M.B., PACHMAN L.M., WINDHORST D., GOLDFINE I.D.
Immunological findings in familial juvenile endocrine deficiency syndrome associated with mucocutaneous candidiasis
Am. J. Med. Sci., I97I, 26I, 2I3-2I8

33 - BOTTAZZO G.F., CHRISTENSEN A., DONIACH D.
Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies
The Lancet, I974, 2, n° 2, I279-I282

34 - BOUSSER J.
Les anémies mégaloblastiques
Vie Médicale, I97I, 5, 44I-450

35 - BREYNAERT R., BERGERON G., DUMORTIER-ISCOVICH C., PIERAERT C., LEFEBVRE J., FARRIAUX J.P., FONTAINE G.
Une observation familiale de syndrome de Whitaker
Acta Paediat. Belg., I973, 27, I84-2I7

36 - BRICAIRE H., LUTON J.P., TURPIN G.
Maladie d'Addison et diabète sucré. In "Journées ann. de diabétologie Hotel Dieu"
Flammarion Ed., I970, 7-I5

37 - BRONSKY D., KUSHNER D.S., DUBIN A., SNAPPER I.
Idiopathic hypoparathyroïdism and pseudo-hypoparathyroïdism
Case reports and review of the litterature
Medicine (Balt.), I958, 37, 3I7-322

38 - BROSTOFF J., BOR S., FEIWEL M.
Autoantibodies in patients with vitiligo
Lancet, I969, 2, I77-I78

39 - BRUTTMANN G.
Immunité et tractus gastro-intestinal
R.M.A.F., I97I, I, I7, 583-588

40 - BUCHANAN W.W., ANDERSON J.R., GOUDIE R.B.
A skin test in thyroïd disease
Lancet, I958, 2, 928-93I

4I - BURNS-COX C.J., PEARSON J.E.G.
Addison's disease, vitiligo and multiple autoantibodies
Postgrad. Med. J., I972, 48, II5-II7

42 - BUZDYGAN D., LEPPER M.
Extensive cutaneous moniliasis. Treatment with Amphotenicin B
Amer. J. Dis. Child., I96I, I02, I68-I75

43 - CANLORBE P., COMBRISSON M., VASSAL J.
La maladie de Biermer de l'enfant. Mise au point à propos d'une observation personnelle
Cah. Collège Med., I965, 6, 459-468

44 - CARPENTER C., SOLOMON N., SILVERBERG S., BLEDSOE T., NORTHCUTT R., KLINENBERG J., BENNETT I., Mc GEHEE HARVEY A.
Schmidt's syndrome (thyroïd and adrenal insufficiency). A review of litterature and a report of fifteen new cases inclusing ten instances of coexistent diabetes
Medicine, I964, 43, I53-I80

45 - CARTER A.C., KAPLAN S.A., DEMAYO A.P., ROSENBLUM D.J.
Unusual case of idiopathic hypoparathyroïdism, adrenal insufficiency, hypothyroïdism and metastatic calcification
J. Clin. Endocrin., I959, I9, I633-I64I

46 - CASTANIER J., HEE P., LELIEVRE-GASSIN C., BRULARD M.
Deux cas d'hypoparathyroïdie dont un avec candidose cutanéo-muqueuse chronique
Rev. Pediatr., I970, 6, 403-408

47 - CATHALA J., POLONOVSKI Cl., BARRE Cl.
L'hypoparathyroïdie chronique primitive de l'enfant
Press. Med., I958, 66, I925-I928

48 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H.
Le syndrome : moniliase, maladie d'Addison, insuffisance parathyroïdienne. In "les hypoparathyroïdies du nouveau-né et de l'enfant"
XVIIème Congrès de l'association des pédiatres de langue française
I959, 270-274, DEHAN Ed. Montpellier

49 - CHAPTAL J., BONNET J.H., GUILLAUMOT R., MOREL G.
Hypoparathyroïdie familiale. Etudes clinique, biologique et thérapeutique
Arch. Franç. Pediat., I960, I7, 866-868

50 - CHARLAS J., PAUPE J.
Le syndrome candidose, hypoparathyroïdie chronique idiopathique, insuffisance surrénale
Med. Infant., I967, 74, 405-4I2

5I - CHAZALETTE J.P.
L'insuffisance cortico-surrénalienne chronique de l'enfant
Concours Med., I970, 92, 4769-4778

52 - CHILGREN G.
The cellular immune defect in chronic mucocutaneus candidiasis
Lancet, I969, n° 7609, I286-I287

53 - CHRISTY N.P., HOLUB D.A., TOMASI T.B.
Primary ovarian thyroïdal and adrenocortical deficiencies simulating pituitary insufficiency, associated with diabetes mellitus
J. Clin. Endocr., I962, 22, I55-I60

54 - CIVATE J., BELAICH S., BLANCHET Ph.
Les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques
Rev. Prat. Paris, I974, 24, 2048-205I

55 - CLARKE D.M.
Chronic candidiasis of the nails, hypoparathyroïdism and Addison's disease
Aust. J. Derm., I969, IO, I85

56 - CLAUDE H., GOUGEROT H.
Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne (insuffisance pluriglandulaire)
J. Physiol. Path. gene., I908, IO, 468-473

57 - CLUBB J.S., BLACK P.J., WALLACE D.C.
An association of thyroïd disease, ulcerative colitis and diabetes mellitus. Report of 3 cases in young women
Aust. Ann. Med., I970, I9, I59

58 - COEN G., MAZZUOLI G.F.
Hypoparathyroïdisme idiopathique associé à une insuffisance surrénale
Folia Endocrinologica, I965, I8, I36-I48

59 - COLLINS-WILLIAMS C.
Idiopathic hypoparathyroïdism with papilledema in a boy of 6 years of age. Report of a case associated with moniliasis and celiac syndrom and a brief review of litterature
Pediatrics, I950, 5, 998

60 - COMIN D.B., HINES J.D., WIELAND R.G.
Coexistant pernicious anemia and idiopathic hypoparathyroïdism in a woman
J. Amer. Med. Ass., I969, 207, II47-II49

6I - CONCOURIS L., PANAYATOPOULOS E.
Hypoparathyroïdie idiopathique subaiguë
Ann. Med. Int., I970, I2I, I079-I080

62 - COPINSCHI G., BONNYNS M., COUTURIER E., DELESPESSE G., VANHAELST L., BASTENIE P.A.
Associations entre maladie d'Addison, diabète et maladies thyroïdiennes ; aspect clinique, auto-immunitaire et génétique. In "Actualités Endocrinologiques"
L'Expansion Ed., I973, I3ème série, 237-24I

63 - CORVAGLIA E.
L'ipoparatiroidismo cronico idiopatico familiare nell'infanzia (Descrizione di due casi inquadrabili nella suidrome di Whitaker)
Minerva. Pediat., I973, 25, I04-II9

64 - CRAIG J.M., SCHIFF L.H., BOONE J.E.
Chronic moniliasis associated with Addison's disease
Amer. J. Dis. Child., I955, 89, 669-684

65 - CURTIS J.C., DODGE W.F., DAESCHNER C.W.
Cytomegalic inclusion disease associated with hypoparathyroïdism
Pediatrics, I962, 29, I-9

66 - DAGUET G.L.
Syndromes cliniques relevant de l'anto-immunisation. In "Eléments d'immunologie médicale"
Flammarion Ed., I972, I75-I8I

67 - DALERY J., HERMIER M., LONGIN B., FRANCOIS R.
Une observation d'hypoparathyroïdie à début néonatal
Pediatrie I972, 27, 792-793

68 - DECOURT J., GENNES de J.L., MICHARD J.P., TRUFFERT J.
Insuffisance thyroïdienne et corticosurrénale primaires associées à une hyperlipidémie permanente et à un vitiligo familial
Ann. Endocrinol., I963, 24, 397

69 - DE GROOT L.J., JAKSINA S.
Observation of the role of circulating lymphocytes in thyroïd autoimmunity
J. Clin. Endocr. Met., I969, 29, 207-2I2

70 - DEL PRETE G.F., BOTTAZZO G.F., BETTERLE C., TRISOTTO A.
Hypoparathyroïdisme chronique, insuffisance surrénale et ovarienne, gastrite atrophique, goître, diabète chimique et moniliase
Annales Endocr., Paris, I975, 36, 95-96

7I - DI GEORGE A.M., PASCHKIS K.
The syndrome of Addison's disease, hypoparathyroïdism and superficial moniliasis
Amer. J. Dis. Child., I957, 94, 476-478

72 - DONIACH D., WALKER J.G.
A unified concept of autoimmune hepatitis
Lancet, I969, I, 8I3-8I8

73 - DONIACH D.
Thyroïd autoimmune disease
J. Clin. Path., I967, 20, 385-392

74 - DONIACH D.
Genetics aspects of autoimmune endocrine disease. In "Rapports de la XIème réunion des endocrinologistes de langue française"
Publication des annales d'endocrinologie
MASSON Ed., I97I, 293-294

75 - DONIACH D., GRANT D., NEWNS G.H.
Multiendocrine autoimmune disorder in mother and son
Proc. E. Med., I972, 65, 488-490

76 - DONIACH D., WALKER G.
Immunopathology of liver disease. In "Progress in liver Disease" vol IV
Grune and Stratton, I972, 22

77 - DROUHET E.
Biologie générale et physiopathologie des mycoses
Rev. Prat., Paris, I968, I8, 2823-2842

78 - DRURY M.I., KEELAN D.M., TIMONEY F.J., IRWINE W.J.
Juvenile familial endocrinopathy
Clin. Exp. Immunol., I970, 7, I25-I3I

79 - DRYLL A., SEZE de S.
Les médiateurs humoraux de l'immunité cellulaire retardée
Sem. Hôp. Paris, I972, 43, 27I7-2724

80 - DUBIN A., KUSHNER D., BRONSKY D., PASCALE L.
Hyperuricemia in hypoparathyroïdism
Metabolism, I956, 703-709

8I - DUC H.
L'hypoparathyroïdie chronique primitive. Etude clinique des tests d'exploration fonctionnelle utilisés dans son diagnostic
Thèse, Lyon, I958, n° 93

82 - DUMORTIER-ISCOVICH C.
Hypoparathyroïdie chronique, insuffisance surrénalienne et candidose
Etude chez deux frères
Thèse, Lille, I973, n° 38

83 - DURANGE R.A.
Myasthenia gravis, rheumatoïd arthritis, vitiligo and autoimmune haemolytic anoemia
Proc. Roy. Soc. Med., I97I, 64, 6I-62

84 - DUSSEL A.
Contribution à l'étude du syndrome hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale chez l'enfant (à propos de deux observations)
Thèse, Marseille, I97I, n° 244, d

85 - EDMONDS M., LAMKI L., KILLINGER D.W., VOLPE R.
Auto-immune thyroïditis, adrenalitis and oophoritis
Amer. J. Med., I973, 54, 782-787

86 - EISENSTEIN A.B.
Addison's disease : etiology and relation ship to other endocrine disorders
Med. Clin. North. Amer., I968, 52, 327-338

87 - EMERSON K., WALSH F.B., HOWARD J.F.
Idiopathic hypoparathyroïdism a report of two cases
Ann. Intern. Med., I94I, I4, I256

88 - FANCONI A.
Syndrom Hypoparathyroïdismus, Moniliasis und Nebennierenrindeninsuffizienz
Erg. d. Inn. Med. u. d. Kinderheik, I969, 28, IOI-I05

89 - FARID N.R., MUNRO R.E., ROW V.V., VOLPE R.
Peripheral thymus dependant (T) lymphocytes in Graves's disease and Hashimoto thyroïditis
New Engl. J. Med., I973, 288, I3I3-I3I7

90 - FARRIAUX J.P.
Le calcium : méthodes d'étude
Med. Infant., I972, 75, 289-293

9I - FERRARES R.W., DEDRICK C.T., RAFFEL S., GOIHMAN-YAHR M.
Studies on the macrophage inhibition test . I . Comparison of the skin and cell migration relation during the course of development of delayed hypersensitivity
J. Immun., I969, I02, 852-858

92 - FIALKOW P.J.
Genetic aspect of immunity. In "Progress in medical genetics"
Grune and Stratton, I969, vol VI

93 - FIELDS J.P., FRAGOLA L., HADLEY T.P.
Hypoparathyroïdism, candidiasis, alopecia and vitiligo
Arch. Dermatol., I97I, I03, 687-689

94 - FISHER J.M., REES C., TAYLOR K.B.
Intrinsic factor antibodies in gastric juice of pernicious anemia patient
Lancet, I966, 2, 88-9I

95 - FISHER M., FITZ-PATRICK T.B.
Candidiasis, vitiligo, Addison's disease and hypoparathyroïdism
Arch. Derm., I970, I02, II0-III

96 - FORBES G.B.
Clinical features of idiopathic hypoparathyroïdism in children
Ann. N. Y. Acad. Sci., I956, 64, 432-454

97 - FORCIER R.J., Mc INTYRE O.R., FREY W., ANDRADA J.A., STREIFF R.R.
Autoimmunity and multiple endocrine abnormalities
Arch. Intern. Med., I972, I29, 638-64I

98 - FOURMAN P.
Hypoparathyroïdisme in FOURMAN P., ROYER P.
Calcium et tissu osseux
Biologie et Pathologie, Flammarion Ed., Paris, I970, p.294

99 - FOURNIER P.
La maladie d'Addison chez l'enfant (à propos de 5 observations comportant deux cas familiaux)
Thèse, Lyon, I960, n° 253

I00 - FOZ M., MIRADA A., GUARDIA J.
Endocrine disorders in a family (Letter)
Lancet, I970, 2, 269

I0I - FRANCOIS R., FREDERICH A., HERMIER M., PELIET H., PICAUD J., RUITON-UGLIENGO A.
Hypoparathyroïdie chronique chez une enfant présentant un syndrome morphologique de pseudo-hypoparathyroïdie
Pediatrie, I965, 20, 437-44I

I02 - FRANCOIS R., BERTRAND J., ROSENBERG D., MANUEL Y.
Insuffisance surrénalienne et carence immunitaire à propos d'un cas
Minerva Pediatrica, I967, I9, 584-590

I03 - FREY H.M.M., VOGT J.H., NERUP J.
Familial polyendocrinopathy
Acta Endocr., I973, 72, 40I-4I6

I04 - FRIEDMAN M., HATCHER G., WATSON L.
Primary hypomagnesaemia with secondary hypocalcoemia in an infant
Lancet, I967, I, 703-704

I05 - FUDENBERG H.H.
Genetically determined immune deficiency as the predisposing cause of "autoimmunity and lymphoïd neoplasia"
Amer. J. Med., I97I, 5I, 295-30I

I06 - GASS J.D.M.
The syndrom of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroïdism and Addison's disease
Am. J. Ophth., I962, 54, 660

I07 - GASTINEAU C.F., ARNOLD J.W.
Thyroïd disorders in Addison's disease
Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic., I963, 3I, 323-338

I08 - GAY J.D.L., GRIMES J.D.
Idiopathic hypoparathyroïdism with impaired Vit BI2 absorption and neuropathy
Canada Med. Ass. J., I972, I07, 54-58

I09 - GENNES J.L. de, GOUST J.M., BERTHAUX P.
Mise en évidence de processus pathologiques auto-immunitaires au cours des pantéléendocrinoses et des polyendocrinopathies. A propos de quatre observations
Ann. Endocr., Paris, I973, 34, 3I-39

II0 - GENNES J.L. de, PEILLON F.
Polytéléendocrinopathies non tumorales. In "Actualités Endocrinologiques"
L'Expansion Ed., I973, I3ème série, I99-2II

III - GERLOCZY F., MOLNAR M., BOZSIK G., NADOR V., SZATHMARY S.
Hypoparathyroïdie familiale
Acta Paediat. Acad. Sci. hung., I967, 8, n° I, 83-III

II2 - GHARIB H., GASTINEAU C.F.
Coexisting Addison's disease and diabetes mellitus : report of 24 cases with review of literature
Proc., Mayo Clin., I969, 44, 2I7-224

II3 - GOLDBERG L.S., FUDENBERG H.H.
The autoimmune aspects of pernicious anemia
Amer. J. Med., I969, 46, 489-494

II4 - GOLDBERG L.S., BLUESTONE R., BARNETT E.V., LANDAU W.J.
Studies on lymphocyte and monocyte function in chronic mucocutaneous candidiasis
Clin. Exp. Immunol., I97I, 8, 37-43

II5 - GOLONKA J.E., GOODMAN D.
Coexistence of primary ovarian insuffiency primary adrenocortical and idiopathic hypoparathyroïdism
J. Clin. Endocr., I968, 28, 79-82

II6 - GOUDIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K., WHYTE W.G.
Les autoanticorps dans la maladie d'Addison
Lancet, I966, I, II73-II76

II7 - GOUST J.M.
Contribution à l'étude d'un nouveau test d'hypersensibilité retardée in vitro chez l'homme : le test de migration des leucocytes
Thèse E.R., Paris, VI, I97I

II8 - GOUST J.M., MOULIAS R., REINERT Ph., DEVILLE-CHABROLLE A., BERTHAUX P.
L'immunité cellulaire envers les antigènes d'organe au cours des affections endocriniennes. Etude par le test de migration des leucocytes
Rev. Fr. Endocrinol. Clin., I972, I3, 40I-4II

II9 - GOUST J.M., MOULIAS R.
Les facteurs de transfert de l'immunité à médiation cellulaire
Rev. Prat., Paris, I973, 23, 53 bis, I3-I7

I20 - GOWEN W.M.
Addison's disease with diabetes mellitus
New Engl. J. Med., I932, 207, 32-38

I2I - GREENBERG M.S., BRIGHTMAN V.S., LYNCH M.A., SHIP I.I.
Idiopathic hypoparathyroïdism, chronic candidiasis and dental hypoplasia
Oral Surgery., I969, 28, 42-46

I22 - GUINET P., POMMATEAU E.
Le pseudo-panhypopituitarisme par insuffisances associées ovarienne, thyroïdienne et surrénale
Ann. Endocr., Paris, I954, I5, 327-332

I23 - GUINET P., MORNEX R., POUSSET G., TIVOLET J.
Utilisation de la technique d'immuno-fluorescence pour la recherche des anticorps antithyroïdiens
Lyon Med., I967, 2I8, I523-I535

I24 - GUISAN M., RIBAS-MUNDO M., LABHART A.
Syndrome de Schmidt (maladie d'Addison et hypothyroïdie idiopathique) et diabète sucré
Schweiz. Med. Wschr., I969, 99, I34I-I350

I25 - HALBERG P., SIMONSEN J., CHRISTENSEN H.E., PEDERSEN H., WANSTRUP J., WERDELIN O.
Focal and diffuse thyroïditis and thyroïd antibodies
Acta Path. microbiol. scand., I968, 73, 49-59

I26 - HALMOS V., KENDALL J.M., OGRYZO M.A.
Idiopathic hypoparathyroïdism with impairment of vitamine BI2 absorption
Canad. Med. Assoc. J., I962, 87, I73-I80

I27 - HARRISON H.E.
Idiopathic hypoparathyroïdism
Pediatrics, I956, I7, 442-448

I28 - HECHT Y., NUSINOVICI V.
Hépatite chronique
Rev. Prat., Paris, I974, 24, 239-253

I29 - HETZEL B.S., ROBSON H.N.
The syndrom of hypoparathyroïdism, Addison's disease and moniliasis
Australas. Ann. Med., I958, 7, 27-34

I30 - HIEKKALA H.
Idiopathic hypoparathyroïdism, adrenal insuffiency and moniliasis in children
Ann. Paediat. Fenniae, I964, I0, 2I3-222

I3I - HIEKKALA H.
Idiopathic hypoparathyroIdism, adrenal insuffiency and moniliasis in children
Acta Endocrin., I965, 49, suppl. I0I, 4I-50

I32 - HIRANO K., ISHIBASHI A., YOSHINO Y.
Cutaneous manifestations in idiopathic hypoparathyroïdism
Arch. Dermatol., I974, I09, 242-244

I33 - HONGRE J.F.
Les hypocalcémies
Med. Infant., I972, 79, 3I3-326

I34 - HOOPER M.J., CARTER J.N., STIEL J.N.
Idiopathic hypoparathyroïdism and idiopathic hypoadrenalism occuring separately in two siblings
Med. J. Aust., I973, I, 990-993

I35 - HOWITZ J., SCHWARTZ M.
Vitiligo achlorhydria and pernicious anemia
Lancet, I97I, I, I33I-I333

I36 - HUBAULT A.
Les tétanies
Rev. Prat., I974, 24, n° 52, 4679-4683

I37 - HUNG W., MIGEON C.J., PARROTT R.H.
A possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings one with idiopathic hypoparathyroïdism, pernicious anemia and superficial moniliasis
New Engl. J. Med., I963, 269, 658-663

I38 - HURWITZ L.J.
Spontaneous hypoparathyroïdism with megaloblastic anemia
Lancet, I956, I, 234-235

I39 - IKKALA E., SIURALA M., VIRANKO M.
Hypoparathyroïdism and pernicious anemia
Acta Med. Scand., I964, I76, 73-77

I40 - IRVINE W.J., Mc GREGOR G.A., START G., HALL G.A.
Immunological relation ship between pernicious anemia and thyroïd disease
Brit. Med. J., I963, 2, 454-456

I4I - IRVINE W.J., STEWART A.G., SCARTH L.
A clinical and immunological study of adrenocortical insufficiency (Addison's disease)
Clin. Exp. Immunol., I967, 2, 3I-70

I42 - IRVINE W.J.
Autoimmunity and endocrine disorders
The Practitioner, I967, I99, I80-I9I

I43 - IRVINE W.J., CHAN M.M.W., SCARTH L., KOLB F.O., HARTOG M., BAYLISS R.I.S., DRURY M.I.
Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic addison's disease
Lancet, I968, 2, 883-886

I44 - IRVINE W.J., SCARTH L.
Antibody to the oxyphil cells of the human parathyroïd in idiopathic hypoparathyroïdism
Clin. Exp. Immunol., I969, 4, 505-5I0

I45 - IRVINE W.J.
Autoimmune ovarian failure. Reproductive endocrinology, symposium of section of endocrinology Royal Society of Medecine
Ed. by W. J. IRVINE, I970, p I06, Edinburg

I46 - IRVINE W.J.
Immunological aspects of polyendocrine insufficiency. In "Rapports de la XIème réunion des endocrinologistes de langue française"
Publication des annales d'endocrinologie
MASSON Ed., I97I, 365-366

I47 - IRVINE W.J., BARNES E.W.
Clinics in endocrinology and metabolism, I972, I, 549-554

I48 - JACKSON W.P.V.
Steatorrhea and hypoparathyroïdism
Lancet, I957, I, I086-I090

I49 - JACKSON I.M., WHYTE W.G.
Addison's disease in association with idiopathic hypoparathyroïdism
J. Clin. Endocr., I967, 27, 348-354

I50 - JEHANNE M., GUIVARCH J.
Hypoparathyroïdie chronique idiopathique avec insuffisance ovarienne immunologique
Ovest Medical, I974, 27, n° 4, 3I3-3I9

I5I - JOHSON G.D., HOLBOROW E.J., GLYNN L.E.
Antibody to smooth muscle in patients with liver disease
Lancet, I965, ii, 878-885

I52 - KAMP P., PLATZ P., NERUP J.
"Steroïd cell" antibody in endocrine diseases
Acta Endocr., I974, 76, 729-740

I53 - KARLISK A.J., Mc GREGOR G.A.
Sarcoïdosis, thyroïditis and Addison's disease
Lancet, I970, 2, 7668, 330-332

I54 - KENNY F.M., HOLLIDAY M.A.
Hypoparathyroïdism, moniliasis, Addison's and Hashimoto's disease
New Engl. J. Med., I964, 27I, 708-7I3

I55 - KIRKPATRICK L.H., RICH R.P., BENNETT J.E.
Chronic mucocutaneous candidiasis model building in cellular immunity
Ann. Inv. Med., I97I, 74, 955-978

I56 - KOSSLING F.K., EMMRICH P.
Démonstration d'un cas de maladie d'Addison infantile avec hypoparathyroïdie
Verh. Dtsch. Gesellsch. Pathol., I97I, 55, I55-I60

I57 - KREBS A., KUSKE H.
Forme chronique d'infection à levure (candida albicans) de la muqueuse buccale et des ongles, signes majeurs d'hypoparathyroïdie primaire idiopathique
Hantarzt. Dtsch., I970, 2I, 400-406

I58 - KUNIN A.S., Mc KAY B.R., BURNS J.L., HALBERTSTAM M.C.
The syndrom of hypoparathyroïdism and adrenocortical insufficiency, a possible sequel of hepatitis. Case report and review of the literature
Amer. J. Med., I963, 34, 856-866

I59 - LAMKI L., ROW V.V., VOLPE R.
Cellular immunity in Grave's and Hashimoto's diseases as shown by migration inhibition factor (MIF)
J. Clin. Endocr. Metab., I973, 36, 358-364

I60 - LANDAU J.W.
Chronic mucocutaneous candidiasis associated immunologic abnormalities
Pediatrics, I968, 42, 227-230

I6I - LANGE A.
Adrenocortical insufficiency and hyperthyroïdism
Pol. Arch. Med. Wewn., I970, 45, 827-83I

I62 - LEEKSMA C.H.W., DEGRAEF J., DE CODK J.
Hypercalcmia in adrenal insufficiency a case report
Acta Med. Scand., I957, I56, 455-457

I63 - LEHNERT T.
Classification and clinico-pathological features of candida albicans infections in the month, in symposium on candido infection
Winner and Hurley, I26-I29
Edinburg and London, Livingston, ed. I966

I64 - LEIFER E., HOLLANDER W.
Idiopathic hypoparathyroïdism and chronic adrenal insufficiency : a case report
J. Clin. Endocr. Metab., I953, I3, I264-I270

I65 - LELONG M., CANLORBE P., LAGRUE G., BADER J.Cl.
Syndrome d'hypoparathyroïdie familiale
Sem. Hôp. Paris, I968, 44, I045-I050

I66 - LELONG M., CANLORBE P., LAGRUE G., BADER J.Cl.
Syndrome d'hypoparathyroïdie familiale avec hypercalciurie
Ann. Pediat., I968, 4I, 253-268

I67 - LEONARD M.F.
Chronic idiopathic hypoparathyroïdism with superimposed Addison's disease in a child
J. Clin. Endocr. Metab., I946, 6, 493-498

I68 - LERNER A.B.
On the etiology of vitiligo and gray hair
Ann. J. Med., I97I, 5I, I4I-I47

I69 - LEVINE S.
Allergic adrenalitis and adrenohypophysitis : further observations on production and passive transfer
Endocrin., I969, 84, 469-475

I70 - LICHTENSTEIN H.
"La diarrhée dans les deficits en immunoglobulines"
Progr. Med., I970, 98, 359-364

I7I - LINQUETTE M., FOSSATI P., DELCOUX M., VERBEKEN SOYEZ C., FOURLINNIE J.C.
L'insuffisance corticosurrénale idiopathique et ses associations morbides. A propos de 4 observations personnelles
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., I972, I3, 43-56

I72 - LINQUETTE M., DECOULX M.
Parathyroïdes In "Précis d'Endocrinologie" m. LINQUETTE
MASSON Ed., I973, 607-654

I73 - LUCKSH F.
Morbus Addisonii nach cirrhose der Neben mieren
Beitr. path. Anat., I9I6, 62, 204-206

I74 - LUPULESCU A., POP A., MERCULIEV E., NEACSU C.
Experimental isoimmune hypoparathyroïdism in rats
Nature, I965, 206, 4I5-4I8

I75 - LUTON J.P., LETONTURIER Ph.
Thyroïdites
"La Thyroïde" Connaissance, acquisitions, perspectives III
Marcel ZARA, 32I-359
Exp. Sc. Ed. Paris,I974

I76 - Mc HARDY-YOUNG S., DONIACH D., POLANI P.E.
Thyroïd function in Turner's syndrome and allied conditions
Lancet, I970, 2, II6I-II63

I77 - Mc INTYRE P.A.
Genetic factors in predisposition to pernicious anemia
Bull. Johns Hopkins Hosp., I959, I04, 309-3I3

I78 - Mac INTYRE J.D.
The syndrom of kerato conjonctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroïdism and Addison's disease
Amer. J. Ophtalmol., I962, 54, 660-664

I79 - Mc IVER J.E.
Megaloblastic anaemias
Pedirt. Clin. North America, I962, 9, 727-738

I80 - Mc KAY I.R., BURNET F.M.
Autoimmune diseases
C.C. Thomas, Edt., Springfield III, I963

I8I - Mc LEAN M.M.
Chronic idiopathic hypoparathyroïdism associated with moniliasis
Arch. Dis. Child., I954, 29, 4I9-424

I82 - Mc MAHON F.G., COOKSON D.U., KABLER J.D., INHORN S.L.
Idiopathic hypoparathyroïdism and idiopathic adrenal cortical insufficiency occuring with cystic fibrosis of the pancreas
Ann. Intern. Med., I959, 5I, 37I-375

I83 - MAIZE J.C., LYNCH P.J.
Chronic mucocutaneous candidiasis of the adult
Arch. Derm., I972, I05, 96-98

I84 - MARIANI R., MAUREL P., COMBES J.C., GIRAUD E., BERNARD R.
Hypoparathyroïdie et insuffisance surrénale familiale
Soc. Fr. Ped., I6 oct. I970

I85 - MARIANI R., MAUREL P., COMBES J.C.
Hypoparathyroïdism and familial adrenal insuffiency
Arch. Fre. Pediatr., I97I, 28, 447-448

I86 - MARKSON J.L., MOORE J.M.
Les auto-anticorps thyroïdiens dans l'anémie pernicieuse
Brit. Med. J., I962, 2, I352-I355

I87 - MARY P.
Thymus et affections endocrino-métaboliques
Rev. Prat., I970, 20, n° 25, 38I9-3828

I88 - MASSY B.
Le syndrome candidose - hypoparathyroïdie - insuffisance cortico-surrnéale
Thèse, Amiens, I969, n° I

I89 - MATZ R., TUCKER S.
Adrenal insufficiency, diabetes and amenorrhea : an incomplete form of pluriglandular insufficiency
Metabolism, I967, I6, 522-528

I90 - MEECHAM J., WYNJONES E.
Addison's disease and addisonian anemia
Lancet, I967, I, 7489, 535-538

I9I - MICHAUD P., RIESCO J., OBERHAUSER F., ILLANES A., LITVAK J., ARMENDARIS R.
Altérations électrocardiographiques de la calcémie
Rev. Med. Chile, I965, 93, 3, I30-I35

I92 - MIKLASZENWSKA M., ZUKOWSKI W., DANKIEWICZ J., NOWACK A.
Clinical and immunological aspect of the relation of acquired leucoderma (vitiligo) to thyroïd diseases
Arch. Immunol. Therap. Exper., I972, 20, 885-892

I93 - MITSCHKE H., ALTENAHR E., DELLING G., WIEBEL J.
Das pluriglanduläre Insuffizenz syndrom Hypoparathyroidismus - Morbus Addison - Moniliasis
Dtsch. Med. Wschr., I973, 98, I666-I669

I94 - MOEHLIG R.C., STEINBACH A.L.
Cortisone interference with calcium therapy in hypoparathyroïdism
J. Amer. Med. Ass., I954, I54, 42-48

I95 - MORAES RUEHSEN (M. de), BLIZZARD R.M., GARCIA BUNUEL R., SEEGAR JONES G.
Autoimmunity and ovarian failure
Amer. J. Obstet. Gynec., I972, II2, 693-699

I96 - MORAIS T., SAUVIER G., BRUNET J.
Maladie d'Addison et hypoparathyroïdie
Laval. Med., I965, 36, 732-736

I97 - MORNEX R., SASSOLAS-FRANCHET G., NIVELON A.
Les hypoparathyroïdies et leur traitement
Rev. Prat. Paris, I966, I6, I57-I74

I98 - MORNEX R., DEUIL M., SASSOLAS G., BUCHUT M., ARNAUD Ph.
Maladie d'Addison et hyperthyroïdie associée. A propos de deux observations
Loire Med., I967, 7I, I9-24

I99 - MORNEX R., PEYRIN L., FITOUSSI R.
L'épreuve d'adrenalinurie provoquée
II - Résultats chez le sujet normal et en pathologie surrénalienne
Rev. Lyon, Med., I969, I8, 529-534

200 - MORNEX R., POUSSET G.
L'insuffisance surrénale primaire : clinique et évolution
Rev. Prat., I970, 20, I697-I7I4

20I - MORNEX R., PEYRIN L., FITOUSSI R., POUSSET G.
Study of adrenal medullary secretion during insulin hypoglycemia
In : Annual Meeting Eur. Soc. Clin. Invest. Schvevenigen, Avril I970

202 - MORNEX R., POUSSET G.
Immunologie et pathologie surrénalienne
In "Rapports de la XIème réunion des endocrinologistes de langue Française". Publication des annales d'endocrinologie
MASSON Ed., I97I, 329-344

203 - MORNEX R., POUSSET G., BERTHEZENE F.
Diagnostic étiologique de l'insuffisance surrénale chronique (I.S.C.)
In "Actualités Endocrinologiques"
L'Expansion Ed., I97I, I2ème série, 25I-259

204 - MORSE W.I., COCHRANE W.A., LANDRINGAN P.L.
Familial hypoparathyroïdism with pernicious anemia steatorrhea and adrenocortical insufficiency. A variant of mucoviscidosis
New Engl. J. Med., I96I, 264, I02I-I026

205 - MOSSE A.
Manifestations cliniques de l'hypoparathyroïdie
Vie Med., I970, 5I, 39I9-3920

206 - MOULIAS R., GOUST J.M., DEVILLE-CHABROLLE A., BUFFET C., MULLER-BERAT C.N.
Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (TML) Un nouveau test d'hypersensibilité retardée in vitro chez l'homme II : utilisation dans les affections auto-immunes humaines
Press. Med., I970, 78, 23I5-23I8

207 - MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire
Rev. Prat., I97I, 2I, 839-859

208 - MOULIAS R., GOUST J.M., BERTHAUX P.
Les phénomènes immunitaires dans les maladies endocriniennes
Rev. Prat., I97I, 2I, 3325-3334

209 - MOULIAS R., GOUST J.M., MULLER-BERAT C.N.
Hypoparathyroïdism and cell mediared immunity
Lancet, I97I, I, I239-I24I

2I0 - MOULIAS R., GOUST J.M., REINERT Ph., FOURNEL J.J., DEVILLE-CHABROLLE A., DUONG N., MULLER-BERAT C.N., BERTHAUX P.
"Facteur de transfert" de l'immunité cellulaire
Essais thérapeutiques préliminaires au cours des deficits immunitaires specifiques d'un antigène en clinique humaine
Nouv. Presse Med., I973, 2, I34I-I344

2II - MOWBRAY de R.
Addison's disease with vitiligo, addisonian anemia, primary hypothyroïdism and diabetes mellitus
Proc. Roy. Soc. Med., I965, 58, 578-584

2I2 - MULLER-BERAT C.N., MOULIAS R.
Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (TML) Un nouveau test d'hypersensibilité retardée in vitro chez l'homme I : Méthodes et exemples d'applications pratiques
Press. Med., I970, 78, 77-79

2I3 - NALLY F.F.
Idiopathic juvenile hypoparathyroïdism with superficial moniliasis Report of a case
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., I970, 30, 356-365

2I4 - NERUP J., BENDIXEN G.
Antiadrenal cellular hypersensitivity in Addisson's disease
Clin. Exp. Immunol., I969, 5, 355-364

2I5 - NERUP J.
Addison's disease. Serologiced studies
Acta Endocr., I974, 76, I42-I58

2I6 - NERUP J.
Addison's disease, clinical studies, a report of I08 cases
Acta Endocr., I974, 76, I27-I4I

2I7 - OBERHEIDE J., CLARKE J.P.
Multiple autoimmune disorders in a single patient. A case report
Rocky Montain Medical Journal, I974, 74, n° 4, 2I7-2I9

2I8 - OLIN R., POINDEXTER M.H.
Familial idiopathic hypoparathyroïdism with superficial moniliasis, pernicious anemia and Addison's disease
Minn. Med., I972, 55, 70I-704

2I9 - OSOBA D.
Thymic function, immunologic deficiency and autoimmunity
Med. Clin. N. Amer., I972, 56, 3I9-326

220 - PANIZON F.
La sindrome "moniliasi superficiale - ipoparatiroidismo" Dimostrazione di un effetto dell'immunita ritardata
Acta Paed. Latina, I969, 22, I-I2

22I - PAPADATOS C., KLEIN R.
Addison's disease in a boy with hypoparathyroïdism
J. Clin. Endocr., I954, I4, 656-662

222 - PAPAZIAN C.E., KOCH R.
Monilial granuloma with hypoparathyroïdism. Report of a case treated with amphotericin B
New Engl. J. Med., I969, 262, I6-20

223 - PAUPE J.
Les parathyroïdes en pathologie infantile
Med. Infant., I967, 74, 369-376

224 - PAUPE J., SAINT-MARTIN J.
Aux frontières de l'insuffisance parathyroïdienne
Med. Infant., I967, 74, 38I-389

225 - PEDEN V.H.
True idiopathic hypoparathyroïdism as a sex-linked recessive trait
Am. J. Hum. Genet., I960, I2, 323-328

226 - PEILLON F., DELZANT G., FANDRE M., COUCHOT S., GILBERT-DREYFUS, SIMON F.
Triple syndrome infantile : insuffisance surrénale, hypoparathyroïdie et moniliase
Ann. Med. Int., I970, I2I, 23I-236

227 - PERLMUTTER M., ELLISON R.R., NORSA L., KANTROWICZ A.R.
Idiopathic hypoparathyroïdism and Addison's disease
Am. J. Med., I956, 24, 634-637

228 - PERRAULT M., KLOTZ B., CLAVEL B., DUNET R.
Panhypoteleendocrinose primaire. Insuffisance globale et orientée (dans le sens gonades, thyroïde, corticosurrénales) des glandes périphériques avec absence d'insuffisance hypophysaire antérieure
Bull. Soc. Hôp. Paris, I957, 73, I53-I58

229 - PERROT H., POUSSET G., MONIER J.C., TOURNIAIRE J., THIVOLET J.
Vitiligo, thyréopathies et auto-immunisation
Lyon Med., I973, 230, 325-33I

230 - PFEIFFER E.F., FEDERLIN K.
Diabetes and Immunology. In "Rapports de la XIème réunion des endocrinologistes de langue Française"
Publication des annales d'endocrinologie
MASSON Ed., I97I, 32I-327

23I - PERRUDET-BARROUX A., FREI P.
On the mechanism of "rosette" formation in human and experimental thyroïditis
Clin. Exp. Immunol., I969, 5, II7-I27

232 - PINCON J.A., DAVID L., POUSSET G., FRANCOIS R.
L'association diabète sucré-maladie d'Addison chez l'enfant (à propos d'une observation)
Arch. Franç. Ped., I970, 27, 37I-38I

233 - PIOTTI L.E., MAZZI C., CAZULLO P., RIVA C.P., BERNASCONI D.
Aspects de pathologie auto-immunitaire dans les endocrinopathies
Minerva Med., I973, 64, I28I-I297

234 - POUSSET G.
Contribution à l'étude des anticorps anti-thyroïdiens décelés par immunofluorescence tissulaire
Thèse, Lyon, I968, n° 63

235 - POUSSET G., TOURNIAIRE J., MONIER J.C., BONHOMME C.
Les anticorps surrénaliens dans l'insuffisance surrnéale chronique
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., I969, 9, 305-3I9

236 - POUSSET G., MONIER J.C., THIVOLET J.
Anticorps antisurrénaliens et maladie d'Addison. Application de la technique d'immunofluorescence dans I00 cas d'insuffisance surrénale
Ann. Endocr. Paris, I970, 3I, 995-998

237 - POUSSET G., MORNEX R., DE CHAVANNE M., PLAUCHU M.
Syndrome de Schmidt (maladie d'Addison et hypothyroïdie idiopathique) à propos de deux nouveaux cas avec trouble du métabolisme glucidique
Lyon Med., I975, 233, 2, II5-I22

238 - PRADER A., VEHLINGER E., ILLIG R.
Hypercalcämie bei morbus Addison im Kindesalter
Helv. Paed. Acta, I959, I4, 607-6I7

239 - QUICHAUD J., LE BOZEC R., GALEZ A., MASSY B., BLANCHARD J.
Syndrome candidose-hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale idiopathique chez un garçon de I0 ans. Considérations nosologiques et étiopathogéniques
Ann. Endocr. Paris, I969, 30, 682-695

240 - QUINTO M.G., LEIKIN S.L., HUNG W.
Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroïdism, familial Addison's disease and moniliasis
J. Pediat., I964, 64, 24I-247

241 - RAMBAUD J.C.
Approche du diagnostic étiologique des diarrhées chroniques de l'adulte à partir de leur mécanisme physiopathologique
Rev. Prat. Paris, 1973, 23, 3731-3749

242 - RAMEIS K., KURZ R., GLATZL J.
Beitrag zum syndrom moniliasis, hypoparathyreoismus und morbus Addison
Paediatr. Paedol., 1972, 7, 279-287

243 - REINERT P., DEVILLE-CHABROLLE A., BRIBET-FORETTE F., CHIGOT D., MOULIAS R.
Le test de transformation lymphoblastique des lymphocytes (TTL) appliqué au diagnostic des affections auto-immunes : premiers résultats en présence d'antigènes thyroïdiens et d'ADN
Press. Med., 1971, 79, 1279-1281

244 - REISNER D.J., ELLSWORTH R.M.
Coexistant idiopathic hypoparathyroïdism and pernicious anemia in a young girl : case report
Ann. Int. Med., 1965, 43, 1116-1124

245 - RIMBAUD P., RIOUX J.A., BASTIDE J.M.
La sérologie au cours des candidoses
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 1960, 67, 673-681

246 - ROITT I.M., DONIACH D., SHAPLAND C.G.
Intrinsic factor autoantibodies
Lancet, 1964, 2, 469-473

247 - ROITT I.M., DONIACH D.
Delayed hypersensitivity in autoimmune disease
Brit. Med. Bull., 1967, 23, 66-71

248 - ROITT I.M.
Humoral immunity and autoimmune disease
Vox. Sang., 1969, 16, 341-362

249 - ROYER P.
Le syndrome hypoparathyroïdie idiopathique, Addison, Moniliase, in "Document préparatoire au cours sur le métabolisme du calcium chez l'enfant"
PARIS 9-22 sept. 1963, p 185, Centre Internationnal de l'Enfance Château de Longchamp, Paris

250 - RUPP J.J., PASHKIS K.E.
Pluriglandular insufficiency simulating panhypopituitarism
Amer. J. Med., 1955, 18, 507-509

251 - RUSSEL R.I.
Hypoparathyroïdie et malabsorption
Brit. Med. J., 1967, 3, 781-782

252 - SAINT-MARTIN J., PAUPE J.
L'insuffisance parathyroïdienne de l'enfant
Med. Infant., 1967, 74, 397-408

253 - SALVENSEN H.A., BOE J.
Idiopathic hypoparathyroïdism : observations on two cases, one complicated by moniliasis and idiopathic steatorrhea and one with unusual degree of calcium deposition in the bones
Acta Endocrinol., I953, I4, 2I4-2I8

254 - SCHAISON G., SEBAOUN J., GILBERT-DREYFUS
Maladie d'Addison et fonction minéralotrope appréciée chez dix addisoniens par des dosages statiques et dynamiques de la tétra-hydroaldostérone urinaire
Rev. Franç. Endocr. Clin., I969, I0, 22I-23I

255 - SELIGMANN M., CANNAT A.
Syndromes auto-immunitaires en clinique humaine
Ann. Inst. Pasteur, I970, II8, 485-5I2

256 - SERVINGHAUS E.L.
Activated sterols and calcium salts in treatment of parathyroïd tetany
Am. J. Med. Sci., I942, 203, 726-73I

257 - SHANNON D.C., JOHNSON G., AUSTEN K.F.
Genetic and clinical aspects of the syndrom of chronic moniliasis and endocrine deficits
Soc. Pediat. Res., I966, I0I-II2

258 - SHEEHAN H.L.
Aspects histologiques comparés des glandes endocrines dans les poly-endocrinopathies périphériques
In "Actualités endocrinologiques"
L'Expansion Ed., I973, I3ème série, 89-92

259 - SILVESTRE J.
Maladie d'Imerslund
Thèse, Nancy, I973, n° I99

260 - SIVRALA M., VARIS K., LAMBERG B.A.
Intestinal absorption and autoimmunity in endocrine disorders
Acta Med. Scand., I968, I84, 53-64

26I - SIVRALA M., LAMBERG B.A., VARIS K.
Aspects fonctionnels histologiques et immunologiques des lésions gastro-intestinales d'origine endocrinienne
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffw. Krankh., I969, 29, I7-20

262 - SJOBERG K.H.
Moniliasis an internal disease ? Three cases of idiopathic hypopara-thyroïdism with moniliasis, steatorrhea, primary amenorrhea and pernicious anemia
Acta Med. Scand., I966, I79, I57-I66

263 - SOBORG M., HALBERG P.
Cellular hypersensitivity in Hashimoto's thyroïditis
Acta Med. Scand., I968, I83, I0I-I05

264 - SOLOMON N., CARPENTER C.C., BENNETT I.L., HARVEY A.M.
Schmidt's syndrome (thyroïd and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus
Diabetes, I965, I4, 300-3I0

265 - SPINNER M.W., BLIZZARD R.M., CHILDS B.
Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroïdism
J. Clin. Endocr., I968, 28, 795-804

266 - SPINNER M.W., BLIZZARD R.M., GIBBS J., ABBEY H., CHILDS B.
Familial distributions of organ specific antibodies in the blood of patients with Addison's disease and hypoparathyroïdism and their relatives
Clin. Exp. Immunol., I969, 5, 46I-468

267 - STANKLER L., BEWSHER P.D.
Chronic mucocutaneous candidiasis, endocrine deficiency and alopecia areata
Br. J. Derm., I972, 86, 238-245

268 - STEINBERG H., WALDRON B.R.
Idiopathic hypoparathyroïdism : analysis of fifty-two cases, including the report of a new case
Medicine, I952, 3I, I33-I42

269 - STRICKLAND R.G.
Pernicious anemia and polyendocrine deficiency
Ann. Inter. Med., I969, 70, I00I-I005

270 - STRICKLAND R.G., BAUR S., ASWORTH L.A.E., TAYLOR K.B.
A correlative study of immunological phenomena in pernicious anemia
Clin. Exp. Immunol., I97I, 8, 25-3I

27I - SUTPHIN A., ALBRIGHT F., Mc DUNE D.J.
Five cases (three in siblings) of idiopathic hypoparathyroïdism associated with moniliasis
J. Clin. Endocr., I943, 3, 635-648

272 - SWEETNAM W.P.
Juvenile familial endocrinopathy
Lancet, I966, I, n° 7435, 463-465

273 - THORPE E.S., HANDLEY H.E.
Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged 4 I/2 years
Amer. J. Dis. Child., I929, 38, 328-338

274 - TOUATI G.
La maladie d'Addison chez l'enfant
Thèse, Paris, I966

275 - TOURAINE R., REVUZ J., LARREGUE M., DUTERQUE M., JOUFFROY B., ROUJEAU J.C., WECHSLER J., VION M.
Candidoses cutanéo-muqueuses chroniques
Ann. Med. Int., I972, I23, n° 8-9, 737-743

276 - TOURSEL F.
Les hypoparathyroïdies de l'enfant
Médecine Générale, I975, I, n° I, I4-35

277 - TOUTENU J.F.
Recherche des anticorps anti-surrénaliens, contribution au diagnostic des insuffisances surrénales chroniques avec auto-immunisation
Thèse, Lyon, I970, n° I85

278 - TOUZE J.
Signes humoraux de l'hypoparathyroïdie
Vie Med., I970, 3927-3932

279 - TRAININ N.
Thymic hormons and the immune response
Physiol. Rev., I974, 54, 272-3I5

280 - TURK J.L.
Affections immunologiques organo-spécifiques apparentées : thyroïde, surrénales, parathyroïdes et estomac
In "Immunologie Médicale"
MASSON Ed., I97I, I63-I70

28I - TURKINGTON R.W., LEBOVITZ H.E.
Extra adrenal endocrine deficiencies in Addison's disease
Am. J. Med., I967, 43, 499-507

282 - TURNER R.C., BLOOM A.
Diabetes mellitus, Addison's disease and pernicious anemia
Postgr. Med. J., I968, 44, 555-557

283 - VALDIMARSSON H., HOLT L., HOOBS J.R.
Lymphocyte abnormality in chronic mucocutaneous candidiasis
Lancet, I970, 2, 268-269

284 - VAZQUEZ A.M., KENNY F.M.
Ovarian failure and antiovarian antibodies in association with hypoparathyroïdism, moniliasis and Addison's and Hashimoto's diseases
Obstet. Gynecol., I973, 4I, 4I4-4I8

285 - VUKADINOVIC S., KACIC M., JEZERINAC Z.
Hypoparathyroïdie avec cirrhose hépatique et stéatorrhée
Juglosl. Pedijatr., I968, II, I93-203

286 - WAGNER R.
The syndrom of chronic hypoparathyroïdism, Addison's disease and superficial moniliasis
Exp. Med. Surg., I960, I8, I57-I60

287 - WEGIENKA L.C., GRASSO S.G., FORSHAM P.M.
Estimation of adreno-medullary reserve by infusion of 2 - desoxy - D - glucose
J. Clin. Endocr., I966, 26, 37-45

288 - WHITAKER J., LANDING B.H., ESSELBORN V.M., WILLIAMS R.R.
The syndrom of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroïdism and superficial moniliasis
J. Clin. Endocr., I956, I6, I374-I387

289 - WILKINS L.
Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance
Maloine Ed., Paris, I957, 2ème édit., p 434

290 - WILLIAMS E., WOOD C.
Sydrom of hypoparathyroïdism and steatorrhea
Arch. Dis. Child., I959, 34, 302-308

29I - WINDORFER A.
Kasnisticher Beitrag zum syndrom Moniliasis, hypoparathyreoidismus and Morbus Addison
Mschr. Kinderheilk., I970, II8, I03-I05

292 - WUEPPER K.D., FUDENBERG H.H.
Moniliasis, "autoimmune" polyendocrinopathy and immunologic family study
Clin. Exp. Immununol., I967, 2, 7I-82

293 - WUEPPER K.D., WEGIENKA L.C., FUDENBERG H.H.
Immunologic aspects of adrenocortical insufficiency
Am. J. Med., I969, 46, 206-2I2

294 - ZILIOTTO D., MASTROGIACOMO I., BORINI P.
Morbo di Addison idiopatico con recuzione autoimmune antisurrene e antitiroïde in corso di cancrocirrosi epatica caso clinico
Poli Clinico Sez. Med., I967, 74, 235-243

295 - ZUPPINGER K., MOSER H., TONZ O.
Idiopathischer hypoparathyreoidismus und megaloblastar Anamie
Ann. Paediat., I966, 206, 235-239

TABLE DES MATIERE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION I

OBSERVATION PERSONNELLE 3

OBSERVATIONS PUBLIEES DANS LA LITTERATURE 25

I - Observations comportant la triade symptomatique de WHITAKER 26

II - Autres observations triade incomplète 30

ANALYSE SEMIOLOGIQUE 39

I - LA TRIADE DE WHITAKER 39

I° La Moniliase 39

2° L'Hypoparathyroïdie 48

3° L'Insuffisance surrénale 6I

II - LES ENDOCRINOPATHIES ASSOCIEES 78

I° L'Insuffisance gonadique 78

2° Les Thyréopathies 82

3° Le Diabète sucré 85

4° L'Hypopituitarisme 86

III - LES AUTRES AFFECTIONS ASSOCIEES 87

I° La Maladie de BIERMER 87

2° La Diarrhée chronique 93

3° La Cirrhose hépatique 97

4° L'Alopécie 99

5° Le Vitiligo I03

DISCUSSION PATHOGENIQUE I06

I - THEORIE INFECTIEUSE I06

I° Théorie virale I06
2° Candidose : primum movens I07

II - THEORIE AUTO-IMMUNITAIRE I09

I° Rappel immunologique I09
2° Les anticorps humoraux organo-spécifiques II5
3° Place de l'immunité à médiation cellulaire I28

III - FACTEURS GENETIQUES I34

IV - ROLE EVENTUEL D'UNE INSUFFISANCE THYMIQUE I39

SYNTHESE GENERALE DU SYNDROME I42

I - INDIVIDUALISATION I42

I° Critères cliniques I43
2° Critères anatomo-pathologiques I46
3° Critères pathogéniques I48
4° Critères génétiques I50

II - INTERFERENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES I50

III - PRONOSTIC I52

CONCLUSIONS I54

BIBLIOGRAPHIE I56